

Bestimmung
der in der frühen Phase nach
Glukosegabe freigesetzten Insulinmenge
bei Patienten mit Diabetes mellitus
und anderen Krankheiten

Werner Plötz

*Less
Weinchen
1984*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. N. Zöllner

Titel der Arbeit

Bestimmung der in der frühen Phase nach Glukosegabe freigesetzten Insulinmenge bei Patienten mit Diabetes mellitus und anderen Krankheiten.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Werner Plötz

aus

München

Jahr

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. H. Dörfler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Mein Leben

1. Ich bin geboren am 1. Januar 1900 in Berlin.
2. Ich habe vier Brüder und eine Schwester.
3. Ich bin verheiratet und habe zwei Kinder.
4. Ich arbeite als Ingenieur in der Fabrik.
5. Ich bin Mitglied der Arbeiterpartei.
6. Ich bin ein guter Arbeiter und ein guter Mensch.
7. Ich bin ein guter Vater und ein guter Sohn.
8. Ich bin ein guter Freund und ein guter Nachbar.
9. Ich bin ein guter Bürger und ein guter Mensch.
10. Ich bin ein guter Mensch und ein guter Mensch.
11. Ich bin ein guter Mensch und ein guter Mensch.
12. Ich bin ein guter Mensch und ein guter Mensch.
13. Ich bin ein guter Mensch und ein guter Mensch.
14. Ich bin ein guter Mensch und ein guter Mensch.
15. Ich bin ein guter Mensch und ein guter Mensch.
16. Ich bin ein guter Mensch und ein guter Mensch.
17. Ich bin ein guter Mensch und ein guter Mensch.
18. Ich bin ein guter Mensch und ein guter Mensch.
19. Ich bin ein guter Mensch und ein guter Mensch.
20. Ich bin ein guter Mensch und ein guter Mensch.

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung.....	1
II	Physiologie der Insulinsekretion.....	4
	a) Untersuchungen an der Ratte.....	4
	b) Stimuli für die Insulinsekretion.....	6
	c) Untersuchungen am gesunden Menschen.....	7
	d) Insulinspiegel beim Fasten und beim Über- gewicht.....	8
III	Diabetes mellitus.....	11
	a) Juveniler Diabetes.....	11
	b) Erwachsenendiabetes.....	12
IV	Insulinelimination in der Leber und im peripheren Gewebe.....	16
V	Eigene Untersuchungen.....	19
	a) Untersuchte Personen.....	19
	b) Versuchsablauf.....	21
	c) Glukosebestimmung.....	22
	d) Insulinbestimmung.....	22
	e) Ergebnisse.....	23
	e1) Nüchterninsulinkonzentration.....	23
	e2) Nüchternblutzuckerkonzentration.....	24
	e3) Beginn der frühen Phase der Insulin- sekretion.....	24
	e4) Quantitative Bestimmung des Insulin- bolus in der frühen Phase.....	25
	e5) Abfall der Insulinkonzentration nach dem ersten Gipfel in der frühen Phase.	28
	e6) Späte Phase der Insulinsekretion.....	29
	e7) Glukosetoleranz.....	29

VI Diskussion.....	32
VII Zusammenfassung.....	42
VIII Tabellen.....	43
IX Verlauf der Insulinkonzentrationen in Abbildungen.....	55
X Literaturverzeichnis.....	64

Einleitung

Seit der Entwicklung des ersten Radioimmunoassays für Insulin durch Yalow und Berson 1960 (132), gab es eine Vielzahl von Untersuchungen über das Sekretionsverhalten der B-Zelle des Pankreas. Die Forschungen konzentrierten sich dabei auf drei Schwerpunkte. Am isolierten perfundierten Rattenpankreas untersuchte man die Physiologie der Insulinsekretion unter verschiedenen Milieubedingungen und auf verschiedene Stimuli. Man entdeckte die biphasische Insulinausschüttung und versuchte sie mathematisch zu beschreiben (47,48,49). Die Untersuchungen am Menschen dienten vor allem der Erforschung des Diabetes mellitus. Hier gibt es bei der Ratte keine wirklich vergleichbare Modellkrankheit. Außerdem stellt sich, wie bei allen Tierversuchen, die Frage nach der Übertragbarkeit der Erkenntnisse auf den Menschen. Bei der Untersuchung isolierter menschlicher Inseln (71) versuchte man hauptsächlich die genauen biochemischen Vorgänge zu durchleuchten, die von der Stimulation der B-Zelle bis zur Insulinsekretion ablaufen. Obwohl bei all diesen Studien eine Fülle von Information zusammengetragen wurde, fehlt bis heute ein schlüssig bewiesenes Konzept für die Pathogenese des Diabetes mellitus.

Als früheste biochemische Veränderung beim Diabetes

wurde seit den Untersuchungen von Cerasi und Luft (18-21,23,24) eine Verminderung und Verzögerung der ersten Phase der Insulinsekretion angesehen. Eine Meinung, die allerdings nicht von allen Autoren geteilt wird (70,94,106). Ein Grund für diese widersprüchlichen Aussagen liegt sicher in den Schwierigkeiten begründet, die die Untersuchung der frühen Phase der Insulinsekretion bereitet. Aus praktischen Gründen mußte man sich zum Beispiel meist auf die Analyse venöser Blutproben beschränken (16-24,106,130). Vergleiche von portalen und periphervenösen Insulinkonzentrationen zeigen aber, daß der Schluß von periphervenösen Insulinspiegeln auf das Sekretionsverhalten des Pankreas nur bedingt möglich ist (Blackard und Nelson 1970-71). Ein weiteres Problem liegt im zeitlichen Ablauf der frühen Phase: Aus dem Pankreas wird das Insulin der frühen Phase innerhalb der ersten beiden Minuten nach Stimulation sezerniert. Im periphervenösen Blut kommt es etwas später zu einer Erhöhung der Insulinkonzentration. Der entscheidende Zeitraum, der höchstens zehn Minuten nach Stimulation umfaßt, wurde in vielen Studien nur mit ein oder zwei Meßwerten erfaßt (17-21,23,24).

Ziel dieser Arbeit ist die Bestimmung der in der frühen Phase ausgeschütteten Insulinmenge nach Glukoseinfusion bei zwei Gruppen nicht insulinpflichtiger Diabetiker

unterschiedlichen Schweregrades. Die Blutproben wurden aus der Arteria brachialis entnommen. Mit Hilfe eines früher entwickelten Verfahrens (32) wurde aus den so gewonnenen Daten die freigesetzte Insulinmenge in der frühen Phase berechnet. Als Screening wurden noch zwei weitere Patienten untersucht. Beim ersten Patienten bestanden hypoglykämische Anfälle als Folge einer Behandlung mit dem Antiepileptikum Tegretal. Bei der zweiten Patientin bestand eine Anorexia nervosa.

Der Arbeit vorangestellt ist ein kurzer Überblick über bisherige Veröffentlichungen zur frühen Phase der Insulinsekretion.

Physiologie der Insulinsekretion

Untersuchungen an der Ratte

Die Kinetik der Insulinsekretion am perfundierten, isolierten Pankreas der Ratte untersuchte zunächst Grodsky. Es zeigte sich, daß die Insulinfreisetzung auf Glukosereiz in zwei Phasen verläuft. Innerhalb von dreißig Sekunden bis einer Minute nach Erhöhung der Glukosezufuhr erfolgt eine starke Vermehrung der vom Pankreas ausgeschiedenen Insulinmenge. Nach fünf bis zehn Minuten wird beinahe wieder der Ausgangswert erreicht. Im Anschluß an diese frühe Phase erfolgt ein zweites allmähliches Ansteigen der Insulinsekretion (29,47,48). Zu den gleichen Ergebnissen kamen Lacy et al. (65) an isolierten Ratteninseln. Nach einer Stimulation mit Tolbutamid ist nur die frühe Phase nachweisbar (48,65). In der frühen Phase werden nur etwa ein bis drei Prozent der im Pankreas gespeicherten Insulinmenge freigesetzt. In beiden Phasen zusammen sind es nach 60 Minuten etwa 20 Prozent (47). Zwischen der freigesetzten Insulinmenge in der frühen Phase und der Änderung der Glukosekonzentration im Perfusionsmedium besteht nach Grodsky ein sigmoider Zusammenhang (48). Das Insulin wird im Pankreas in zwei Kompartimenten bereitgestellt. Die frühe Phase entspricht der teilweisen Entleerung eines labilen Kompartiments, die späte Phase der eines größeren

Vorratskompartiments. Ein morphologisches Substrat für diese beiden Kompartimente hat man bisher jedoch nicht finden können. Das große Kompartiment könnte durch den Großteil der typischen Granula der B-Zelle repräsentiert sein, das labile könnte an den Mikrofilamenten lokalisiert sein, an Stellen also, die besonders günstig sind für die Ausschüttung (129). Die Mikrofilamente sind für die Insulinausschleusung in beiden Phasen notwendig (65,67,73,79). Elektronenmikroskopisch entspricht der ersten Phase eine Emiocytose der Granula. In der langsamen Phase ist eine Zusammenlagerung von Granula im Golgikomplex zu erkennen, was wohl einer Bereitstellung von Insulin entspricht (67).

Das eingangs erwähnte Modell Grodskys reicht allerdings nicht aus, um die Gesetzmäßigkeiten der Insulinsekretion vollständig zu erfassen. So hängt die freigesetzte Insulinmenge in der frühen Phase nicht nur von der Änderung der Glukosekonzentration ab, sondern auch von der Höhe des Glukosespiegels vor der Konzentrationsänderung (2). Nach Guyton (50) wird dadurch die Füllung des labilen Kompartiments beeinflusst. Darüberhinaus gibt es auch noch periodische Schwankungen der Insulinkonzentration bei gleichbleibendem Glukosespiegel (66,120). Ein Modell, das all diese komplexen Zusammenhänge erklärt, existiert nicht.

Stimuli für die Insulinsekretion

Der entscheidende physiologische Stimulus für die Insulinsekretion ist zweifelsohne die Steigerung der Glukosekonzentration in der Extrazellulärflüssigkeit. Noch immer ist allerdings nicht klar, ob es Glukose selbst ist, ein Metabolit des Glukosestoffwechsels oder eine Veränderung in der B-Zelle, die mit dem Glukosestoffwechsel assoziiert ist, was zur Insulinsekretion führt (Petrides und Weiss 1978). Hexosen, wie Mannose oder Fruktose stimulieren die Insulinfreisetzung (125), ebenso wie der Glykolysemetabolit Phosphoenolpyruvat (53,124). Andere Zucker, die nicht metabolisiert werden, wie Xylose und Arabinose sind unwirksam (76). Inhibitoren der frühen Schritte des Glukosestoffwechsels, wie Mannoheptulose oder 2-desoxyglukose, hemmen die glukose-induzierte Insulinsekretion (63). Die Erhöhung der Glukosekonzentration ist in der B-Zelle mit Veränderungen im Ionenhaushalt verbunden. Orthophosphat wird abgegeben, K^+ und Ca^{++} werden aufgenommen. Calcium wird dabei als Vermittler des Stimulus auf die Mikrofilamente angesehen (74). Neben Zuckern führen noch viele andere physiologische Stoffe zur Insulinsekretion, wie z.B. Aminosäuren, Fettsäuren und Ketonkörper (96). Die B-Zelle wird auch von

verschiedenen Hormonen beeinflusst. Adrenerge Stimulation hat zwei gegensätzliche Effekte: Norepinephrin und besonders Epinephrin blockieren die Insulinfreisetzung (16,63,68,74). Alphablocker heben diese Blockade auf. Beta-Stimulatoren, z.B. Isoproterenol stimulieren die Insulinfreisetzung (96), Glukagon und ACTH haben den gleichen Effekt (125). Auch die Entero-
hormone Sekretin und Pankreozyim führen zur vermehrten Insulinsekretion (35,37,80,128), was die Ursache für die erhöhten Plasmainsulinkonzentrationen nach oralem im Vergleich zum intravenösen Glukosetoleranztest ist. Es gibt auch eine vagal vermittelte Insulinsekretion, die bereits über den Anblick und Geruch von Speisen ausgelöst wird und durch Atropin hemmbar ist (115).

Untersuchungen am gesunden Menschen

Die gleiche biphasische Insulinsekretion, wie sie von der Ratte bekannt ist, fanden viele Untersucher auch beim Menschen (8,10,11,17,19,56,64,96). Bei den Untersuchungen im Pfortaderblut nach intravenöser Glukoseinfusion wurde auch ein ähnlicher Zeitverlauf gemessen. Der Gipfel der Insulinkonzen-

tration in der frühen Phase wurde nach ein bis zwei Minuten gemessen. Nach etwa zehn Minuten folgt ein Minimum der Insulinkonzentration, danach ein langsames Ansteigen in der zweiten Phase. Zeitlich verzögert und mit kleineren Konzentrationsänderungen ist die Insulinsekretion auch in der peripheren Vene nachzuweisen. Der Höchstwert der frühen Phase liegt hier zwischen zwei und fünf Minuten. Die Trennung beider Phasen ist nicht mehr so deutlich erkennbar wie im Pfortaderblut, teilweise wurde auch nur noch ein monophasischer Verlauf aufgezeichnet (Blackard und Nelson 1970). Zwischen der Glukosekonzentrationsänderung und der Insulinausschüttung wurde ein linearer Zusammenhang gefunden (25,127).

Insulinspiegel beim Fasten und bei Übergewicht

Aus Untersuchungen an der Ratte ist eine verminderte Insulinsekretion im Hungerzustand bekannt (14). Der Insulingehalt des Pankreas wurde bei den fastenden Ratten als normal (62) oder nur gering vermindert angegeben (59). Die frühe Phase der Insulinsekretion ist bei solchen Versuchen stärker vermindert als die späte (40). Als Ursache für diese Veränderungen wurde zeitweise eine Erniedrigung des Cyclo-AMP-Spiegels

angegeben (14). Eine dauernde Erhöhung des Insulinspiegels durch erhöhten Cyclo-AMP-Spiegel war jedoch nicht nachzuweisen, so daß ein entscheidender Einfluß von Cyclo-AMP auf die Menge der sezernierten Insulinmenge fraglich ist (73).

Auch beim Menschen ist die Glukosetoleranz in Hungerphasen vermindert (51,116). Im oralen Glukosetoleranztest (OGTT) entwickelt sich eine Hyperglykämie. Das Maximum der Insulinkonzentration im periphervenösen Blut verschiebt sich von dreißig Minuten im Normalzustand auf zwei Stunden (9). Beim intravenösen Glukosetoleranztest (IVGTT) ist eine Verminderung der Insulinsekretion in beiden Phasen zu erkennen. Nach Cahill et al. (14) gleicht die Insulinsekretion beim Fasten der des Diabetikers vom Typ II. Er fand im IVGTT in beiden Fällen eine so starke Verminderung der frühen Phase, daß er nur noch einen monophasischen Verlauf der Insulinkonzentration aufzeichnen konnte. Trotz dieser Übereinstimmung müssen verschiedene pathophysiologische Vorgänge zugrunde liegen, da Fasten beim Typ II-Diabetiker die Glukosetoleranz verbessert (57).

Wie Versuche an Ratteninseln zeigen, schütten fette Ratten mehr Insulin nach Glukose- oder Tolbutamidreiz aus als magere Ratten (36). Auch beim übergewichtigen Menschen wurden sowohl im OGTT als auch im IVGTT zu

jeder Zeit erhöhte Insulinspiegel gemessen (28, 61,93,98). Viele Autoren wiesen auch einen erhöhten Nüchterninsulinspiegel beim Übergewichtigen nach (44). Es wird angenommen, daß diese erhöhten Insulinspiegel eine Folge der verminderten Sensibilität der Gewebe für Insulin sind. Das Verhalten der Insulinrezeptoren wurde an zahlreichen Tieren und auch am fettsüchtigen Menschen studiert. Mit einer Ausnahme (Flier et al. 1975) wurde bei allen Arbeiten eine Verminderung der Insulinbindung an den Zellmembranen bei Übergewicht nachgewiesen (5,118). Gleiche Mengen intraarteriell injizierten Insulins hatten beim Fettsüchtigen geringeren Einfluß auf die Glukoseaufnahme in die Zelle als beim Normalen (99).

Wie viele andere Hormone beeinflusst Insulin auch selbst seine spezifischen Rezeptoren. Die durch übermäßigen Nahrungskonsum ausgelöste Hyperinsulinämie führt zur Abnahme der Rezeptorenkonzentration auf der Zellmembran und damit zur Insulinresistenz. Änderungen der Insulinbindungskapazität lassen sich bereits nach zehntägiger Nahrungskarenz feststellen (42). Diese Wechselwirkung könnte auch Teilursache der verminderten Insulinsekretion im Fastenzustand sein. In Übereinstimmung mit den obengenannten Studien zeigen Diabetiker im Insulinmangel eine erhöhte Zahl von Insulin-

rezeptoren (1,87). Beim nicht insulinpflichtigen Diabetiker wurde dagegen eine Abnahme der Insulinrezeptoren gemessen (4,52). Der Rezeptorverlust ist dem Fasteninsulinspiegel proportional (7). In Bezug auf die Insulinresistenz besteht somit bei übergewichtigen Gesunden und nicht insulinpflichtigen Diabetikern der gleiche Defekt, auf den sich eine Normalisierung des Körpergewichtes durch Diät günstig auswirkt.

Diabetes mellitus

Juveniler Diabetes mellitus = Typ I-Diabetes

Als Ursache des juvenilen Diabetes mellitus wird Insulinmangel angesehen. Nach einer prädiabetischen Phase sistiert hier die Insulinproduktion weitgehend. Die Bestimmung des C-Peptids zeigt aber auch dann noch eine geringe Restsekretion (46). Morphologisch entspricht diesen Veränderungen eine Abnahme der Inselanzahl und der Zahl der B-Zellen pro Insel (112, 113). Zunächst steht der Verminderung der B-Zellen eine Hypertrophie verbliebener Zellen gegenüber. Beim länger bestehenden juvenilen Diabetes sind die B-Zellen fast vollständig verschwunden. Die Inseln bestehen aus undifferenzierten Zellen. Bemerkenswert ist die Anwesen-

heit von Histo- und Lymphocyten in den Inseln. Diese entzündlichen Veränderungen deuten, wie v. Meyenburg bereits 1940 schrieb, auf eine immunpathologische Genese des juvenilen Diabetes hin (82,121). Grundsätzlich kann gesagt werden, daß beim juvenilen Diabetes eine andere Schädigung des Inselapparates vorliegt als beim Erwachsenenenddiabetes, der nicht allein durch Insulinmindersekretion erklärt werden kann.

Erwachsenenddiabetes = Typ II-Diabetes

Wesentlich komplexer sind die Verhältnisse beim Erwachsenenenddiabetes. Beim nicht insulinpflichtigen Diabetiker findet man eine Abnahme der B-Zellzahl bis auf 60 Prozent einer altersentsprechenden Kontrollgruppe. In den verbliebenen Zellen sieht man Zeichen einer geringen Hypersekretion (95).

Auf der Suche nach der frühesten biochemischen Veränderung in der Pathogenese des Diabetes mellitus wandte man sich der Untersuchung von Prädiabetikern zu. Die Ergebnisse der einzelnen Forschergruppen sind unterschiedlich. Cerasi und Luft fanden bei der Untersuchung eineiiger Zwillingsgeschwister von Typ II-Diabetikern unveränderte Nüchterninsulinspiegel und nach

intravenöser Glukosebelastung eine gestörte Insulinsekretion, die sie als verzögert und vermindert bezeichneten (21). Lag bei Gesunden der höchste Insulinspiegel fünfzehn Minuten nach Stimulation und das Minimum der Insulinkonzentration zwischen früher und später Phase bei 20-30 Minuten, so ließen sich bei den Prädiabetikern beide Phasen nicht mehr trennen, d.h. es fehlte die Konzentrationspitze der frühen Phase (17,18,21). Die so veränderte Insulinsekretion fanden Cerasi und Luft auch bei Teilen der Normalbevölkerung (23). Diese Veränderungen bezeichneten sie als das erste Zeichen des genetischen Defekts der Diabetesanlage. Die Verminderung und Verzögerung des Insulinanstiegs wurde auch im OGTT festgestellt (20). Auch andere Untersucher maßen im IVGTT eine verminderte Insulinsekretion bei Kindern zweier diabetischer Eltern, nicht aber nach Tolbutamidinjektion (13).

Als weiteres Merkmal des Typ II-Diabetikers wurde sein erhöhter Nüchterninsulinspiegel angegeben, der auch nach weiterer Nahrungskarenz nicht abfällt (15). Die Nüchterninsulinkonzentrationen wurden zum Teil aber auch normal (70,94) oder nur gering erhöht gemessen (91,111,130). Wo erhöhte Nüchterninsulin-

spiegel gemessen wurden, ist das wohl nicht auf den Diabetes an sich zurückzuführen, sondern auf die begleitende Fettsucht (55). Auch beim nicht insulinpflichtigen Diabetiker hängt der Insulinspiegel von der Glukosekonzentration ab. Senkt man die Glukosekonzentration auf normale Werte ab, so sinkt der Insulinspiegel auf subnormale Werte (50). Daraus wurde gefolgert, daß beim Typ II-Diabetiker zur Stimulation einer normalen Insulinkonzentration ein erhöhter Glukosespiegel notwendig ist (55). Während beim Gesunden die größte Insulinausschüttung bei einer Glukosekonzentration zwischen dem Nüchternblutzuckerspiegel und 300 mg% liegt, verschiebt sie sich beim Typ II-Diabetiker auf höhere Werte (24). Ursache für diese Verschiebung kann kein B-Zellverlust oder eine große strukturelle Veränderung der B-Zelle sein, da sich die Insulinfreisetzung mit Theophyllin wieder normalisieren läßt (22,72).

In der ersten Studie, in der Insulin in Plasma mit Hilfe eines Radioimmunoassays gemessen wurde (132), wurde beim Erwachsenenenddiabetiker im OGTT ein langsamerer Anstieg der Insulinkonzentration im Vergleich zu Normalpersonen festgestellt. Dieser verspätete Anstieg wurde vielfach bestätigt (3,27,93,74,103,104). Entnimmt man venöse Blutproben im halbstündigen Ab-

stand, so liegt beim Gesunden der Gipfel der Insulinkonzentration eine halbe Stunde nach Stimulation. Beim Typ II-Diabetiker wird der höchste Wert erst später erreicht, wobei die Insulinkonzentration mit zunehmendem Schweregrad des Diabetes immer langsamer ansteigt (3,103,126). Die entstehende Hyperglykämie erzeugt die später erhöhten Insulinspiegel. Verminderte Insulinkonzentrationen zwei Stunden nach Stimulation wurden nur bei Typ II-Diabetikern mit stark verminderter Glukosetoleranz gemessen. Eine geringere Stimulierbarkeit der B-Zelle durch gleiche Glukosekonzentrationsänderungen konnte aber bei allen Typ II-Diabetikern nachgewiesen werden (3,27). Für die Frage, ob eine Verzögerung oder Verminderung der frühen Phase vorliegt, haben diese Arbeiten mit OGTT keine Aussagekraft, da die frühe Phase in einem Zeitraum abläuft, der im OGTT nicht erfaßt wird. Man kann daher bei den angeführten Studien nur von einer beim Diabetiker verspätet erreichten maximalen Insulinkonzentration sprechen, nicht aber von einer Verzögerung der frühen Phase.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie bei den genannten Arbeiten kam man auch bei der Untersuchung isolierter menschlicher Inseln. Die Stimulierbarkeit durch Glukosereiz war beim Erwachsenenenddiabetes vermindert, auf

Tolbutamidreiz erhalten. Bei Inseln von Patienten mit chronischer Pankreatitis war keine Insulinfreisetzung mehr nachweisbar (71). Man schloß daraus (70), daß der Defekt beim Typ II-Diabetes nicht in den Synthese- oder Sekretionsvorgängen des Insulins liegt, sondern in der Informationsverarbeitung des Glukosereizes. Gut vereinbar mit dieser Überlegung ist die Tatsache, daß nach fünf- bis siebentägiger Glukoseinfusion beim Diabetiker kein Zusammenbruch der B-Zellfunktion erkennbar ist (45). Ungeklärt ist dagegen die Ursache des erhöhten Anteils von Proinsulin im immunreaktiven Insulin des Diabetikers, was zunächst als Ausschleusung unreifer Granula infolge Erschöpfung der B-Zelle gedeutet wurde (75).

Insulinelimination in der Leber und im peripheren Gewebe

Die in dieser Arbeit gemessenen arteriellen Insulinkonzentrationen sind nur ein mittelbares Maß für die pankreatische Insulinsekretion. Es wird in dieser Arbeit daher nur die sogenannte "systemische Sekretionsrate" (114) aus der Einheit Leber-Pankreas in die Vena cava inferior betrachtet. Um trotzdem Rückschlüsse auf das Pankreas machen zu können, ist es notwendig, die Veränderung der Insulinkonzentration im Blut bei der Durch-

strömung der Leber zu kennen.

Nach älteren Untersuchungen zunächst an der Ratte (85), später auch am Menschen (60,108), werden bei einer Leberpassage zwischen 40 und 54 Prozent des Insulins eliminiert. Nach einer neuen Studie (131) werden zwischen 6 und 60 Prozent entfernt, wobei eine negative Korrelation zwischen prähepatischer Insulinkonzentration und Clearance der Leber besteht. Unter steady state Bedingungen ist die Extraktionsrate nach Misvin (84) bei physiologischen Insulinkonzentrationen konstant und sinkt erst bei Werten größer als 2000 $\mu\text{E/ml}$ ab. Nach starkem beta-zytotropen Reiz steigt die Eliminationsrate bis auf 90 Prozent an (39). Untersuchungen diabetischer Ratten ergaben teils erhöhte (75,76), teils erniedrigte hepatische Clearance (130) im Vergleich zu gesunden Ratten. Es scheint festzustehen, daß die Insulinclearance der Leber noch von vielen anderen Faktoren wie Lebergewicht, Körpergewicht, Alter und Geschlecht abhängt (78).

Für diese Arbeit sind vor allem die Erkenntnisse wichtig, die beim Vergleich von portalem und peripherenvenösem Blut nach Glukosestimulation am Menschen gewonnen wurden (10). In der frühen Phase der Insulinsekretion mit ihren kurzfristigen, extremen Kon-

zentrationsschwankungen waren die Insulinspiegel im periphervenösen Blut bis zu einer Zehnerpotenz kleiner als im Pfortaderblut. Außerdem ergab sich in der peripheren Vene eine Verzögerung des Gipfels der Insulinkonzentration von zwei auf sieben Minuten. Zu bedenken ist, daß diese Unterschiede sowohl durch den Einfluß der Leber als auch durch das periphere Gewebe zustande kommen. Bei Messungen in der Arteria brachialis konnte ein ähnlicher Zeitverlauf gemessen werden, wie er bei Blackard und Nelson im Pfortaderblut auftrat (Czudnochowsky 1980). Die arteriovenösen Konzentrationsdifferenzen für Insulin werden zwischen 6 und 25 Prozent angegeben (101,102,109,119).

Die arterielle Insulinkonzentration ist demnach nur ein indirektes Maß für die portalen Insulinspiegel. Der Wert der Konzentrationsänderung ist im Pfortaderblut größer, der Anstieg etwas früher und die Schärfe der Konzentrationsänderungen größer durch die fehlende Mischung und Elimination im Leberkapillarbett. Der Verlauf der arteriellen Insulinkonzentrationen ist jedoch aufschlußreicher als Messungen im periphervenösen Blut.

Eigene Untersuchungen

Eine am Gesunden entwickelte Methode zur Quantifizierung der Sekretionsleistung des Pankreas in der frühen Phase der Insulinfreisetzung nach Sulfonylharnstoffgabe (33) wurde modifiziert und an drei kleinen Patientengruppen angewandt. Es sollte die Frage untersucht werden, inwieweit die Methode auch nach Gabe von Glukose anwendbar ist. Darüberhinaus sollten erste orientierende Daten über die Insulinfreisetzung bei den untersuchten Stoffwechselsituationen in der frühen Phase gewonnen werden.

Untersuchte Personen

Die untersuchten Personen lassen sich in drei Gruppen aufteilen:

Gruppe 1: Sie besteht aus vier Diabetikern Typ II, deren Stoffwechsellage sich alleine durch Diät befriedigend einstellen ließ. Das durchschnittliche Übergewicht in dieser Gruppe betrug 22,75% des Idealgewichts (110)

Gruppe 2: Sie besteht aus drei Diabetikern Typ II höheren Schweregrades, bei denen zur Ein-

stellung des Diabetes Sulfonylharnstoffe notwendig waren. Das durchschnittliche Übergewicht lag mit 25% ähnlich wie bei Gruppe 1

Gruppe 3: In dieser Gruppe befinden sich zwei Patienten mit unterschiedlichen Krankheiten:

- a) Ein Patient mit hypoglykämischen Anfällen unter Tegretaltherapie. Ein organischer Hyperinsulinismus lag nicht vor, da nach Absetzen des Medikaments im Hungerversuch keine pathologische Reaktion nachweisbar war. Das Übergewicht dieses Patienten lag bei 8%.
- b) Eine Patientin mit der Diagnose Anorexia nervosa. Von zwei oralen Glukosetoleranztesten in der Anamnese war einer pathologisch, der andere normal ausgefallen. Hier bestand ein Untergewicht von 16%.

Als Referenzgruppe wurden drei idealgewichtige Gesunde verwendet, die in einer früheren Arbeit (32) mit der gleichen Methode untersucht wurden.

In Tabelle 1 sind Geschlecht, Größe, Gewicht, Übergewicht und Körperoberfläche der Probanden aufgeführt.

Versuchsablauf

Die Untersuchungen fanden jeweils vormittags zwischen acht und elf Uhr statt, wobei die Patienten angewiesen worden waren, nüchtern zu erscheinen. Die Versuchspersonen wurden auf einer Untersuchungs- und Liege gelagert. Nach Lokalanästhesie mit zweiprozentiger Scandicainlösung ohne Adrenalinzusatz wurde die Arteria brachialis in der Ellenbeuge mit einer Cournand-Verweilkanüle punktiert. Zur Reinigung der Kanüle stand ein Glas mit Wasserstoffperoxyd zur Verfügung. Nach der Punktion wurde eine Ruhepause von fünfzehn Minuten eingehalten, um etwaige adrenerge Einflüsse auszuschalten. Durch eine Butterflýnadel wurde anschließend in eine periphere Vene des anderen Armes 1 ml 50-prozentige Glukose pro kg Körpergewicht per Hand infundiert, d.h. jeder Patient erhielt ein halbes Gramm Glukose pro kg Körpergewicht. Gleichzeitig mit der Glukoseinfusion begann die kontinuierliche Blutentnahme aus der Arteria brachialis. Innerhalb der ersten sieben Minuten wurden im Intervall von acht Sekunden Zentrifugenröhrchen mit jeweils 3-4 ml Blut gefüllt. Zwischen sieben und zehn Minuten erfolgten die Blutentnahmen in halbinütigem, zwischen zehn und fünfzehn

Minuten im Minutenabstand. Die letzten Probenahmen lagen 17, 20, 25 und 30 Minuten nach Infusionsbeginn. Unterbrechungen der Blutentnahmen ergaben sich in der Zeit, die zur Reinigung der Cournand-Kanüle verwendet werden mußte.

Nach Beendigung der Untersuchung wurde die Punktionsstelle mit einem Druckverband versorgt. Der Patient erhielt zur Vermeidung einer reaktiven Hypoglykämie eine kleine Mahlzeit.

Die Blutproben wurden zentrifugiert, das Serum abgekippt, die zellulären Bestandteile verworfen. 0,1 ml des Serums wurden mit Uranylacetat enteiweißt, erneut zentrifugiert und der Überstand zur Glukosebestimmung, wie auch das restliche Serum, das zur Insulinbestimmung verwendet wurde, eingefroren.

Glukosebestimmung

Die Glukosebestimmung erfolgte mit einem Autoanalyser der Firma Technicon nach der GOD/POD Methode.

Insulinbestimmung

Die Insulinbestimmung wurde mit dem Radioimmunoassay für Insulin der Firma Boehringer durchgeführt.

Die Methode beruht auf dem Kompetitionsprinzip. Eine der zu messenden Insulinmenge umgekehrt proportionale Menge Insulin Jod¹²⁵ wird an die Innenschicht eines Gläschens gebunden, das mit Insulinantikörpern beschichtet ist. Die gebundene Radioaktivität wurde in einem Liquid-Szintillationszähler gemessen, die Seruminsulinkonzentration mit Hilfe einer Eichkurve graphisch bestimmt.

Ergebnisse

Alle Insulin- und Glukosewerte der einzelnen Patienten finden sich im Tabellenanhang.

Nüchterninsulinkonzentration

Als Nüchterninsulinspiegel wird der Mittelwert aller Insulinkonzentrationen zwischen dem Zeitpunkt 0, dem Beginn der Glukoseinfusion und dem Zeitpunkt t_0 , dem Beginn der frühen Phase verwendet. Bei den Patienten, bei denen keine frühe Phase nachweisbar war, wird der Mittelwert aus den Insulinspiegeln bis zum Zeitpunkt 1 Minute gebildet.

Für die Diabetiker der Gruppe 1 ergeben sich arterielle Nüchterninsulinspiegel zwischen 30 und 49 $\mu\text{E/ml}$, bei einem Mittelwert von 42 $\mu\text{E/ml}$. Die Werte der Diabetiker aus Gruppe 2 liegen im selben Bereich,

nämlich zwischen 32 und 52 $\mu\text{E/ml}$. Der Mittelwert ist 41 $\mu\text{E/ml}$. Bei den beiden Patienten der Gruppe 3 liegen die Nüchterninsulinspiegel mit 29 $\mu\text{E/ml}$ (Anorexia nervosa) und 21,8 $\mu\text{E/ml}$ (Hypoglykämie) deutlich niedriger. Für die Kontrollgruppe sind die Werte zwischen 22,5 und 30,7 $\mu\text{E/ml}$. Der Mittelwert ist 27,2 $\mu\text{E/ml}$.

Nüchternglukosekonzentrationen

Die Nüchternblutzuckerspiegel wurden analog den Nüchterninsulinspiegeln ermittelt. Die Blutzuckerkonzentrationen der Gesunden vor Versuchsbeginn liegen mit 65-80 mg% ebenso wie die der Gruppe 3 mit 60 mg% (Anorexia nervosa) und 70 mg% (Hypoglykämie) im Normbereich. Die Gruppe 1 überschreitet die obere Grenze zum Teil gering (80-135 mg%). Die Werte der Gruppe 2 sind deutlich erhöht (202,5-335 mg%).

Beginn der frühen Phase der Insulinsekretion

Der Beginn der frühen Phase wurde graphisch aus der Verlaufskurve der Insulinkonzentration ermittelt. Es wurde der Punkt aufgesucht, an dem sich die Insulinkonzentration erstmals deutlich erhöht. Von diesem Zeitpunkt wurden acht Sekunden abgezogen, was der

Zeit entspricht, die das Blut von der Pfortader zur Arteria brachialis benötigt (33). Auf diese Weise erhält man für den Zeitraum zwischen dem Beginn der Glukoseinfusion und dem Beginn der frühen Phase folgende Werte:

Bei der Kontrollgruppe schwanken die Zeiten, bei einem Mittelwert von 96 s, zwischen 66 und 112 s. Für den Patienten mit Hypoglykämie ergeben sich 84 s, für die Patientin mit Anorexia nervosa die längste Latenzzeit mit 148 s. Dieser hohe Wert erklärt sich aus einer Verzögerung der Glukoseinfusion, wie aus dem Verlauf der Glukosekonzentration im Blut hervorgeht. Die Diabetiker von Gruppe 1 liegen mit 44-92 s, bei einem Mittelwert von 62 s, nahe der Kontrollgruppe. Bei Gruppe 2 war keine Insulinsekretion in der frühen Phase nachweisbar.

Quantitative Bestimmung des freigesetzten Insulinbolus in der frühen Phase

Theoretische Grundlagen

Von Dörfler et al. (33) wurde eine Methode entwickelt, mit deren Hilfe sich die Größe eines in die Blutbahn gegebenen Insulinbolus aus dem Verlauf der Insulinkonzentration im Blut berechnen läßt. Sie geht davon aus, daß das Insulin in der frühen Phase vom

Pankreas bolusartig sezerniert wird. Sofort nach der Sekretion beginnt die Verteilung und der Abbau des Insulins, so daß sich im arteriellen Blut ein exponentieller Abfall der Insulinkonzentration zeigt. Die Halbwertszeit beträgt 77 Sekunden. Nach zwei Minuten hat sich das Insulin weitgehend homogen in einem sogenannten "primären Insulinverteilungsraum" vermischt. Dieser Verteilungsraum hat eine Größe von 1130 ml pro Quadratmeter Körperoberfläche (KOF) (6). Als Quotient aus vorhandener Insulinmenge und gemessener Insulinkonzentration ist dieser Verteilungsraum eine rein rechnerische Größe und korreliert mit keinem anatomisch definierten Raum (33). Erst nach fünfzehn Minuten hat sich eine exogen zugeführte Insulinmenge homogen im Extrazellulärraum verteilt (119,122). Zwischen zwei und fünf Minuten nach Insulinzufuhr konnte Brachvogel einen exponentiellen Abfall der Insulinkonzentration nachweisen. Die vorhandene Insulinmenge zu einem bestimmten Zeitpunkt t im primären Insulinverteilungsraum ergibt sich folgendermaßen:

Insulinmenge zum Zeitpunkt t (I_t) = Insulinkonzentration zum Zeitpunkt t (cI_t) $\times$ primärer Insulinverteilungsraum.

Wegen der Abbaukinetik erster Ordnung gilt auch:

$$I_{t0} = I_t \times e^{-kt} \quad \text{mit } k = \ln 2 / t_{1/2}$$

(k: Eliminationskonstante; $t_{1/2}$: Halbwertszeit)

Der Insulinbolus wird in dieser Arbeit zum Zeitpunkt $t=2$ Minuten berechnet. Um den Einfluß zufälliger Streuungen der Meßwerte möglichs klein zu halten, wird für die Insulinkonzentration bei zwei Minuten der Mittelwert aller Werte zwischen 90 und 150 Sekunden nach Beginn der frühen Phase verwendet.

Mit $t=120$ s und $t_{1/2} = 77$ s ergibt sich für den sezernierten Insulinbolus folgende Formel:

$$I_b = cI_{t_{2\min}} \times e^{120 \text{ s} \times \ln 2 / 77 \text{ s}} \times 1130 \text{ ml/m}^2 \times \text{KOF}$$

oder:

$$I_b = cI_{t_{2\min}} \times \text{KOF} \times 3,33 \times 100 \text{ ml/m}^2$$

Ergebnisse

Für die Kontrollgruppe ergeben sich mit dieser Formel Insulinboli von 0,21 bis 0,29 E/m² Körperoberfläche. Der Mittelwert ist 0,26 E/m². Die Werte bei Gruppe 1 sind mit 0,03-0,05 E/m² (Mittelwert 0,036 E/m²) etwa um den Faktor sieben kleiner. Bei Gruppe 2 ist keine Insulinsekretion in der frühen Phase nachweisbar. Für die Gruppe 3 liegen die Werte mit 0,27 E/m² (Hypoglykämie) im bzw. mit 0,19 E/m² (Anorexia nervosa) knapp unterhalb des Bereichs der Kontrollgruppe.

In Tabelle 2 sind einige Kennzahlen des Insulinverlaufes in der frühen Phase aufgelistet.

Abfall der Insulinkonzentration nach dem ersten Gipfel in der frühen Phase

Die Eliminationskonstante k beim gleichen Versuchsaufbau lag bei Dörfler et al. mit Gliburamid als Stimulus zwischen 0,002 und 0,009 s⁻¹. Bei der hier verwendeten Kontrollgruppe liegt k zwischen 0,0024 und 0,0052 s⁻¹. Für die Patienten der Gruppe 3 ergeben sich Werte von 0,006 (Hypoglykämie) und 0,0045 (Anorexia nervosa). Für die Gruppe 1 ließ sich kein k -Wert ermitteln, weil die relativen Konzentrationsänderungen zu klein waren.

Die k-Werte wurden für die Zeit von zwei bis fünf Minuten nach Beginn der frühen Phase auf logarithmischem Millimeterpapier graphisch ermittelt.

Späte Phase der Insulinsekretion

Der tiefste Punkt der Insulinkonzentration zwischen früher und später Phase ergab sich bei den Untersuchungen von Blackard (10) zehn Minuten nach Glukose-reiz. Zur groben Beurteilung der Insulinsekretion in der späten Phase wird deshalb der Insulinkonzentrationswert bei zehn Minuten mit dem Mittelwert der Insulinkonzentrationen bei 15, 17, 20, 25 und 30 Minuten verglichen.

Wie aus den Zahlen der Tabelle 3 hervorgeht, ist bei allen Patienten, außer K.K. aus Gruppe 1, ein Ansteigen der Insulinkonzentration in der späten Phase zu erkennen. Eine deutliche Insulinsekretion in der späten Phase sieht man allerdings nur bei zwei Patienten der Gruppe 1

Glukosetoleranz

Ein Anstieg der Glukosekonzentration in der Arteria brachialis war bei allen Untersuchten außer E.S. (Anorexia nervosa) etwa innerhalb einer halben Minute nach Infusionsbeginn nachweisbar. Bei E.S. ist der Anstieg

wegen einer Verzögerung der Infusion erst nach 84 Sekunden zu erkennen, was eine Erklärung für den späten Anstieg der Insulinkonzentration bei dieser Patientin ist.

Zur Beurteilung der Glukosetoleranz kann nicht die Methode nach Conard (26) verwendet werden, da bei Conard venöse, in der vorliegenden Arbeit aber arterielle Blutzuckerwerte gemessen wurden. Eine Erklärung für die im Vergleich zur Conard-Methode hohen Werte des Assimilationskoeffizienten k für die Glukosetoleranz mag auch darin liegen, daß, begründet durch den Untersuchungszeitraum, für die Berechnung die Glukosekonzentrationen sehr früh, nämlich zwischen 6 und 30 Minuten herangezogen werden mußten. Die k -Werte wurden mit Hilfe der im logarithmischen Koordinationssystem ermittelten Halbwertszeiten nach der Formel $k = 100 \times \ln 2 / t_{1/2}$ errechnet. Sie sollen nur zum relativen Vergleich der Glukosetoleranz zwischen den einzelnen Gruppen dienen. Wegen starker Schwankungen der Glukosekonzentrationen durch die inhomogene Verteilung wurden die Werte zwischen 0 und 6 Minuten nicht zur Halbwertszeitbestimmung herangezogen.

Bei der gesunden Kontrollgruppe ergaben sich auf diese Weise Werte zwischen 2,7 und 4,3 s^{-1} . Gruppe 3

lag ebenfalls in diesem Bereich (Anorexia nervosa: $3,1 \text{ s}^{-1}$; Hypoglykämie: $2,9 \text{ s}^{-1}$). Für die beiden Diabetikergruppen ergibt sich mit $1,2-1,6 \text{ s}^{-1}$ bei Gruppe 1 und $1,0-2,1 \text{ s}^{-1}$ bei Gruppe 2 eine etwa gleich stark eingeschränkte Glukosetoleranz.

Diskussion

Methode

Zunächst stellt sich die Frage, ob die hier verwendete Bestimmungsmethode für den Insulinbolus der frühen Phase, die an Gesunden bei Sulfonylharnstoffzufuhr entwickelt wurde (33), auch nach Glukosezufuhr anwendbar ist.

Der zeitliche Verlauf der Probenahmen hat sich bei dieser Arbeit bewährt, denn die frühe Phase lief auch bei den Diabetikern innerhalb der ersten Minuten nach Glukosereiz ab. Angesichts der geringen Insulinsekretion wäre bei den Diabetikern ein stärkerer Glukosereiz wünschenswert gewesen. Bei einem Patienten wurde jedoch bereits kurzfristig ein Blutzuckerspiegel von 860 mg% erreicht. Höhere Konzentrationen wollten wir beim Menschen vermeiden.

Die grundsätzliche Problematik ist die der Übertragbarkeit der Annahmen auf die sich die Berechnung des Insulinbolus stützt. Die Grundannahmen sind im Folgenden kurz aufgeführt:

- 1) Das Insulin wird in der frühen Phase bolusartig, d.h. in sehr kurzer Zeit freigesetzt und unterliegt dann einer Abbaukinetik erster Ordnung mit einer Halbwertszeit von 77 Sekunden.
- 2) Nach zwei Minuten hat sich das Insulin in einem

"primären Insulinverteilungsraum" von 1130 ml/m^2 Körperoberfläche verteilt.

- 3) Die ermittelten Zahlen beziehen sich auf die systemische Sekretionsrate.

ad 1) Dörfler et al. (33) konnten nachweisen, daß ab zwei Minuten nach exogener Insulinzufuhr bzw. nach Insulinsekretion durch Gliburonid die Insulinkonzentration im arteriellen Blut zunächst exponentiell abfällt. Daraus wurde geschlossen, daß das Insulin der frühen Phase innerhalb sehr kurzer Zeit sezerniert wird, sich nach zwei Minuten gleichmäßig verteilt hat und nach einer Eliminationskinetik erster Ordnung entfernt wird. Allerdings wurde für endogen freigesetztes Insulin eine andere, längere Halbwertszeit gemessen als für exogen zugeführtes. Auch bei den Patienten dieser Arbeit und bei der Kontrollgruppe ergaben sich die höheren Halbwertszeiten. Als Erklärung gaben Dörfler et al. 1977 (33) zwei Alternativen an: Entweder handelt es sich um interindividuelle Unterschiede zwischen seinen Untersuchungsgruppen oder nach Ausschüttung des Bolus aus dem Pankreas wird noch eine kleine Insulinmenge nachsezerniert, die dann rechnerisch eine Verlängerung der Halbwertszeit ergibt. Die "Nachsekretion" ließe sich auch noch durch einen first pass Effekt der

Leber erklären: Während der Durchströmung der Leber wird der Insulinbolus zeitlich so gedehnt, daß auch zwei Minuten nach Beginn der frühen Phase noch Insulin aus der Leber in die Vena cava inferior abgegeben wird. Ein weiterer Grund für die erhöhten Halbwertszeiten bei der Kontrollgruppe und bei den Patienten der Gruppe 3 dieser Arbeit könnte auch in der Stimulation durch den Glukosereiz begründet liegen. Während nach Gliburonidreizung oder exogener Insulinzufuhr nur eine einmalige Insulininkretion stattfindet, ergibt sich der Insulinspiegel nach Glukosestimulation - bei wesentlich längerdauernder Glukosezufuhr - durch die Überlagerung von früher und später Phase. Nach Blackards Untersuchungen (10) liegt das Minimum der Insulinkonzentration zwischen früher und später Phase zehn Minuten nach Stimulation. Das bedeutet, daß nach zehn Minuten ebensoviel Insulin produziert wird, wie vorher sezerniertes Insulin abgebaut wird. Um den Einfluß einer vielleicht nachsezernierten Insulinmenge möglichst klein zu halten, wurde der frühestmögliche Zeitpunkt nach homogener Verteilung des Insulins im primären Verteilungsraum zur Berechnung des Insulinbolus herangezogen.

Das hier angewandte Berechnungsverfahren läßt sich als Trennung von früher und später Phase der Insulinsekretion interpretieren. Alles nach dem Zeitpunkt zwei Minuten sezernierte Insulin wird der späten Phase zugeordnet. Die Berechnung des Insulinbolus mit der Insulinkonzentration bei zwei Minuten hat auch noch einen weiteren Vorteil. Da die Konzentrationsänderung gegenüber dem Nüchternwert hier am größten ist und die Rückrechnungszeit am kürzesten, wirken sich zufällige Fehler oder eine längere tatsächliche Halbwertszeit wenig auf das Ergebnis aus.

Welche der hier angesprochenen Möglichkeiten die Insulinsekretion in den ersten Minuten nach dem Reiz am besten wiedergibt, kann mit den vorliegenden Daten nicht gesagt werden.

Eine weitere Frage ist, ob die bei Gesunden ermittelte Halbwertszeit für Insulin auch für die Diabetiker gilt. Für den kurzen Zeitraum nach der Insulinsekretion, der in dieser Arbeit betrachtet wird, sind bisher keine Bestimmungen der Insulinhalbwertszeit beim Diabetiker durchgeführt worden. Unter veränderten Versuchsbedingungen wurden zum Teil die gleichen Halbwertszeiten bei Gesunden und Diabetikern gemessen (92), zum

Teil beim Diabetiker auch größere Halbwertszeiten (123).

Der Nachweis eines exponentiellen Abfalls der Insulinkonzentration gelingt in dieser Arbeit bei den Diabetikern nicht. Einerseits ist dafür die Insulinsekretion zu klein. So ist z.B. bei den Diabetikern der Gruppe 1 fünf Minuten nach Sekretion nur mehr eine Insulinkonzentrationserhöhung von $3\mu\text{E/ml}$ zu erwarten, was unter der Nachweisgrenze liegt. Andererseits mögen wegen der Überlagerung von früher und später Phase, bei relativ stärkerer Verminderung der frühen Phase, dafür auch prinzipielle Gründe vorliegen.

- ad 2) Die Annahme, daß sich das Insulin auch beim Diabetiker nach zwei Minuten in einem primären Insulinverteilungsraum von 1130 ml/m^2 verteilt hat, mußte vom Gesunden übernommen werden, da der Verteilungsraum beim Diabetiker nie bestimmt wurde.
- ad 3) Obwohl beim Versuchsaufbau dieser Arbeit nur systemische Sekretionsraten betrachtet werden können, interessiert natürlich das Sekretionsverhalten des Pankreas. Wie im Kapitel "Insulin-elimination in der Leber und im peripheren Gewebe" dargelegt wurde, ist die Sekretion aus dem Pankreas mindestens um den Faktor zwei größer. Legt man die

Untersuchungen von Blackard und Nelson zugrunde, so sind die berechneten Insulinboli sogar um eine Zehnerpotenz zu klein (10,11).

Die geschilderten Annahmen sind allerdings nur notwendig, wenn der genaue Betrag der Insulinsekretion angegeben werden soll. Die einfache Annahme, daß zwischen arterieller Insulinkonzentration und der Menge des vom Pankreas sezernierten Insulins eine Korrelation besteht, genügt bereits, um die beiden Grundaussagen dieser Arbeit machen zu können:

- 1) Die frühe Phase der Insulinsekretion nach Glukosereiz beginnt beim Gesunden und beim Diabetiker Typ II zur gleichen Zeit.
- 2) Mit zunehmendem Schweregrad des Diabetes Typ II nimmt die Menge des sezernierten Insulins in der frühen Phase immer mehr ab.

Vergleich mit früheren Untersuchungen

Diabetes mellitus

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Diabetikern war, soweit eine Insulinsekretion nachweisbar war, der Beginn der frühen Phase nicht verzögert. Die Menge des Insulin in der frühen Phase war bei den Diabetikern stark vermindert.

Der Vergleich mit Ergebnissen früherer Studien wird sehr erschwert durch die unterschiedlichen Versuchsbedingungen. Teils wurden aus periphervenösem Blut Proben entnommen, teils aus der Pfortader. In der vorliegenden Arbeit erfolgten die Blutentnahmen arteriell. Die Glukosebelastung wurde mit unterschiedlichen Mengen zu verschiedenen Zeiten durchgeführt. Blut wurde zu verschiedenen Zeiten entnommen. Besonders innerhalb der ersten zehn Minuten sind bei vielen Arbeiten nur wenige Meßwerte vorhanden (16-24). Außerdem ist die Terminologie, mit der die Untersuchungsergebnisse benannt werden, nicht einheitlich. Viele Untersucher sprechen von einer Verzögerung und Verminderung der frühen Phase der Insulinsekretion beim Erwachsenendiabetiker. Nicht zu unrecht stellen Reaven et al. (106) die Frage, was denn damit gemeint sei: Beginnt die Insulinsekretion nach dem Reiz verspätet? Wird der Maximalwert der Insulinkonzentration im Blut später erreicht? Ist dieser Maximalwert erniedrigt? Ist die Geschwindigkeit

der Konzentrationsänderung vermindert?

Im Folgenden gilt als Kriterium für die Verzögerung der frühen Phase nur eine Verspätung der ersten Insulinkonzentrationserhöhung nach Reiz. Von einer Verminderung der frühen Phase wird nur gesprochen, wenn die gesamte in der frühen Phase sezernierte Insulinmenge vermindert ist oder wenn wenigstens die Insulinkonzentrationen zu vergleichbaren Zeiten gegenüber Normalpersonen erniedrigt sind.

Wie bereits beschrieben, gaben Cerasi und Luft bei Teilen der Normalbevölkerung, bei Prädiabetikern und bei Diabetikern eine Verzögerung und eine Verminderung der frühen Phase an. Sie stützten diese Aussage mit verminderten Insulinkonzentrationen fünf bzw. zehn Minuten nach Reiz. Nach den oben dargestellten Kriterien würde man nur von einer Verminderung sprechen, da, außer bei wenigen Diabetikern, die ersten Meßwerte gegenüber dem Nüchterninsulinspiegel erhöht waren. Je schlechter bei den Diabetikern die Glukosetoleranz war, um so geringer waren auch die Insulinkonzentrationsänderungen nach Glukosegabe. Holbrooke (54) kam zu den gleichen Ergebnissen. Fink (40) sieht bei einstündiger Glukoseinfusion den ersten Insulingipfel beim Gesunden wie beim Diabetiker nach fünf Minuten, Lohmann (70) mit einer ähnlichen Versuchsanordnung nach zwei Minuten. In beiden Studien ist die Insulinsekretion bei den

Diabetikern vermindert. Johansen (58) stellte weder im OGTT noch im IVGTT Unterschiede in der Insulinsekretion beim Gesunden und beim Diabetiker fest. Ricketts (107) und Soeldner (115) fanden bei Gesunden und Prädiabetikern den gleichen zeitlichen Verlauf der Insulinkonzentrationen nach IVGTT. Soeldner maß dabei ebenso hohe Werte in beiden Gruppen, Ricketts höhere bei den Prädiabetikern. Reaven (106) stellte bei seinen Untersuchungen zu jedem Zeitpunkt nach Glukoseinfusion beim Diabetiker höhere Insulinspiegel als beim Gesunden fest. Bei allen genannten Arbeiten wurden die Blutproben periphervenös entnommen. Bei einer Untersuchung von Blackard (12) im Pfortaderblut lag der Gipfel der Insulinsekretion beim Diabetiker und beim Gesunden bei etwa 90 Sekunden, auch hier war die Konzentrationserhöhung beim Diabetiker geringer. Zum Teil konnte Blackard in den gleichzeitig abgenommenen periphervenösen Blutproben keinen Gipfel der Insulinkonzentration in der frühen Phase feststellen, obwohl er im Pfortaderblut zu sehen war. Wenn in vielen Arbeiten periphervenös keine frühe Phase mehr nachweisbar war, bedeutet das demnach nicht in jedem Fall, daß keine Insulinsekretion erfolgte. Das gilt mit der Einschränkung, daß die Blutentnahmen arteriell erfolgten, auch für die Diabetiker der Gruppe 2 dieser Arbeit.

Die Ergebnisse der angesprochenen Studien lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Bei den Typ II Diabetikern ist keine Verzögerung der frühen Phase nachzuweisen.

Bezüglich der Menge des ausgeschütteten Insulins bestehen dagegen unterschiedliche Meinungen. Eine mögliche Begründung für diese Unterschiede liegt in den verschiedenen Schweregraden des Diabetes in verschiedenen Studien und im unterschiedlichen Grad des Übergewichts der Versuchspersonen. Wie Reaven (106) dargestellt hat, bleibt ein Teil der Unterschiede aber auch unter Berücksichtigung von Übergewicht und Schweregrad der Krankheit bestehen. Die Verminderung der frühen Phase bei den Diabetikern dieser Arbeit ist angesichts des hohen Übergewichts besonders ausgeprägt.

Hypoglykämie

Bei dem Patienten mit anfallsweisen Hypoglykämien waren keinerlei Auffälligkeiten im Insulin- und Blutzuckerlauf festzustellen.

Anorexia nervosa

Der Insulin- und Blutzuckerlauf zeigt bei dieser Patientin keine großen Unterschiede zur Kontrollgruppe. Der geringfügig verminderte Insulinbolus in der frühen Phase läßt sich gut mit der, aus der Literatur bekannten, verminderten Insulinsekretion im Fastenzustand erklären. Das gleiche gilt für den einmal festgestellten pathologischen Glukosetoleranztest (9,14,40,51).

Zusammenfassung

Mit einer früher entwickelten Methode wurde die Insulinmenge, die in der frühen Phase der Insulinsekretion nach Glukoseinfusion ausgeschüttet wird, bei verschiedenen Krankheitsbildern bestimmt. Es handelte sich dabei um nicht insulinpflichtige Diabetiker verschiedener Schweregrade, um eine Patientin mit Anorexia nervosa und einen Patienten mit hypoglykämischen Anfällen während Tegretaltherapie. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe war der freigesetzte Insulinbolus bei den diätetisch einstellbaren Diabetikern mit $0,036 \text{ E/m}^2$ ($0,030\text{--}0,050 \text{ E/m}^2$) gegenüber $0,260 \text{ E/m}^2$ ($0,210\text{--}0,290 \text{ E/m}^2$) um den Faktor sieben kleiner. Der Beginn der frühen Phase war mit durchschnittlich 62 Sekunden (44-92 Sekunden) nach Beginn der Glukoseinfusion nicht verzögert (Gesunde: Mittelwert 96 Sekunden (66-112 Sekunden)). Bei den mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetikern ließ sich keine Insulinfreisetzung in der frühen Phase nachweisen. Die Werte des Patienten mit Hypoglykämie lagen mit $0,27 \text{ E/m}^2$ für den Insulinbolus und 84 Sekunden für den Beginn der frühen Phase im normalen Bereich. Bei der Patientin mit Anorexia nervosa war der Insulinbolus mit $0,19 \text{ E/m}^2$ gering erniedrigt. Auch hier war der Beginn der frühen Phase in Bezug auf den Anstieg der Blutzuckerkonzentration nicht verzögert.

Tabelle 1

Patient	Geschl.	Größe in cm	Gewicht in kg	Übergew. ¹⁾ in %	KOF ²⁾ in m ²	Diagnose
1) G.B.	w	164	65	18	1,71	Diabetes (Gruppe 1)
2) K.K.	m	171	17,5	18	1,88	Diabetes (Gruppe 1)
3) N.F.	m	162	74	24	1,79	Diabetes (Gruppe 1)
4) O.T.	w	165	74	31	1,82	Diabetes (Gruppe 1)
Gruppe 1 ³⁾	-	165	72	22,75	1,80	
5) B.R.	w	153	63	26	1,61	Diabetes (Gruppe 2)
6) M.E.	m	173	90	21	1,95	Diabetes (Gruppe 2)
7) S.B.	w	154	69	28	1,68	Diabetes (Gruppe 2)
Gruppe 2 ³⁾	-	158	71	25	1,75	
8) S.F.	m	180	77	8	1,97	Hypoglykämie
9) S.E.	w	160	44	-16	1,42	Anorexia nervosa
Kontrollg. ³⁾	-	175	69	-4	1,85	
L.	m	180	66	-7	1,85	Gesund
N.	m	176	70	0	1,86	Gesund
H.	m	170	72	-4	1,84	Gesund

1) Übergewicht in Prozent des Idealgewichtes nach Mlic-normogramm (109)

2) Körperoberfläche in m² (43)

3) Durchschnittswerte der jeweiligen Gruppe

Tabelle 2

Kenndaten der Insulinsekretion der frühen Phase

Patient	$t_{0 \text{ in s}}^{1)}$	$dcI_2^{2)}$	$cI_0^{3)}$	KOF ⁴⁾	Bolus/m ² ⁵⁾	Bolus ⁶⁾	Insulin nüch. ⁷⁾
1) G.B.	60	15,0	44,2	1,71	0,050	0,086	42,25
2) K.K.	44	10,25	30,2	1,88	0,034	0,064	30
3) N.F.	52	9,75	28,7	1,79	0,032	0,057	47,5
4) O.T.	92	8,85	26,2	1,82	0,030	0,055	42,25
Gruppe 1	62	10,97	32,3	1,80	0,036	0,066	40
Gruppe 2	-	-	-	-	-	-	40,7
8) S.F.	84	81,7	240,6	1,97	0,27	0,53	21,8
9) S.E.	148	58,9	173,5	1,42	0,19	0,28	32,9
Kontrolle	983	77,0	226,7	1,85	0,26	0,47	27,4
L.	100	80	235,6	1,85	0,27	0,50	30
N.	66	64,3	189,4	1,86	0,21	0,39	29,6
H.	112	86,8	255,0	1,84	0,29	0,53	22,5

1) Beginn der frühen Phase in Sekunden nach Infusionsbeginn

2) Insulinkonzentrationsänderung nach zwei Minuten nach Beginn der frühen Phase (Mittelwert der Insulinkonzentrationen zwischen 90 und 150 Sekunden. Dimension: $\mu\text{U/ml}$)

3) Fiktive Insulinkonzentration zum Zeitpunkt t_0 in $\mu\text{U/ml}$

4) Körperoberfläche in m^2

5) Insulinbolus der frühen Phase pro m^2 Körperoberfläche in U/m^2

6) Gesamter Insulinbolus pro Person in U

7) Nüchterninsulinspiegel in $\mu\text{U/ml}$

Tabelle 3

späte Phase der Insulinsekretion

Patient	cI_{10} ¹⁾ in $\mu U/ml$	cI_{15-30} ²⁾ in $\mu U/ml$	Steigerung ³⁾ in $\mu U/ml$	rel.Steigerung ⁴⁾ in $\mu U/ml/mg\% \text{ Gluc.}$
1) G.B.	76	97	21	0,12
2) K.K.	47	39	-8	-0,03
3) N.F.	44	53	9	0,05
4) O.T.	31	67	36	0,14
Gruppe 1	49,5	64	14,5	0,07
5) B.R.	26	42	16	0,11
6) M.E.	38	42	4	0,02
7) S.B.	24	38	14	0,09
Gruppe 2	29,3	40,7	11,4	0,07
8) S.F.	54	65	11	0,04
9) S.E.	38	44	6	0,02

1) Insulinkonzentration zehn Minuten nach Infusionsbeginn

2) Mittelwert der Insulinkonzentrationen zwischen 15 und 30 Minuten nach Infusionsbeginn

3) $cI_{15-30} - cI_{10}$

4) Quotient aus Steigerung der Insulinkonzentration und mittlerer Erhöhung der Glukosekonzentration zwischen 15 und 30 Minuten.

Untersuchung 1: Insulin- und Glukosespiegel von G.B.

Diagnose: Diabetes mellitus (Gruppe 1)

Zeit in min und s	Insulin in μ U/ml	Glukose in mg%	Zeit in min und s	Insulin in μ U/ml	Glukose in mg%
00- 08	40	80	4.32-4.40	51	400
08- 16	45	150	4.40-4.48	50	370
16- 24	47	130	4.48-4.56	50	380
24- 32	38	210	4.56-5.04	55	---
32- 40	38	350	5.04-5.12	--	---
40- 48	38	300	5.12-5.20	--	---
48- 56	38	320	5.20-5.28	--	---
56-1.04	38	400	5.28-5.36	40	390
1.04-1.12	--	---	5.36-5.44	44	350
1.12-1.20	51	480	5.44-5.52	56	320
1.20-1.28	--	---	5.52-6.00	52	310
1.28-1.36	56	360	6.00-6.08	54	270
1.36-1.44	58	360	6.08-6.16	50	320
1.44-1.52	44	400	6.16-6.24	44	290
1.52-2.00	--	---	6.24-6.32	50	290
2.00-2.08	46	470	6.32-6.40	48	320
2.08-2.16	50	470	6.40-6.48	56	360
2.16-2.24	50	500	6.48-6.56	60	340
2.24-2.32	56	520	6.56-7.04	--	---
2.32-2.40	51	380	7.30	58	330
2.40-2.48	62	450	8.00	56	300
2.48-2.56	51	460	8.30	56	300
2.56-3.04	53	560	9.00	55	280
3.04-3.12	--	---	9.30	58	260
3.12-3.20	56	500	10.00	76	240
3.20-3.28	51	390	11.00	76	270
3.28-3.36	62	510	12.00	70	300
3.36-3.44	57	490	13.00	71	300
3.44-3.52	45	520	14.00	76	320
3.52-4.00	58	460	15.00	94	300
4.00-4.08	51	460	17.00	96	260
4.08-4.16	65	400	20.00	105	250
4.16-4.24	50	300	25.00	96	230
4.24-4.32	46	430	30.00	92	---

Untersuchung 2: Insulin- und Glukosespiegel von K.K.

Diagnose: Diabetes mellitus (Gruppe 1)

Zeit in min und s	Insulin in μ U/ml	Glukose in mg%	Zeit in min und s	Insulin in μ U/ml	Glukose in mg%
00- 08	27	130	4.32-4.40	45	---
08- 16	--	130	4.40-4.48	43	510
16- 24	36	150	4.48-4.56	46	520
24- 32	30	160	4.56-5.04	--	---
32- 40	26	200	5.04-5.12	--	---
40- 48	30	210	5.12-5.20	--	---
48- 56	40	230	5.20-5.28	--	---
56-1.04	46	400	5.28-5.36	--	---
1.04-1.12	34	480	5.36-5.44	--	---
1.12-1.20	38	450	5.44-5.52	38	490
1.20-1.28	36	420	5.52-6.00	38	---
1.28-1.36	30	460	6.00-6.08	--	---
1.36-1.44	40	500	6.08-6.16	--	---
1.44-1.52	42	460	6.16-6.24	--	---
1.52-2.00	42	500	6.24-6.32	--	---
2.00-2.08	41	500	6.32-6.40	--	500
2.08-2.16	--	540	6.40-6.48	--	---
2.16-2.24	--	---	6.48-6.56	--	---
2.24-2.32	--	---	6.56-7.04	--	---
2.32-2.40	--	---	7.30	30	410
2.40-2.48	42	630	8.00	24	440
2.48-2.56	42	570	8.30	--	---
2.56-3.04	42	580	9.00	40	530
3.04-3.12	--	---	9.30	27	460
3.12-3.20	35	640	10.00	47	420
3.20-3.28	30	780	11.00	54	430
3.28-3.36	41	790	12.00	44	440
3.36-3.44	40	---	13.00	57	390
3.44-3.52	--	---	14.00	53	410
3.52-4.00	--	---	15.00	35	390
4.00-4.08	36	720	17.00	35	350
4.08-4.16	34	540	20.00	--	---
4.16-4.24	33	570	25.00	46	340
4.24-4.32	45	530	30.00	--	---

Untersuchung 3: Insulin- und Glukosespiegel von N.F.

Diagnose: Diabetes mellitus (Gruppe 1)

Zeit in min und s	Insulin in μ U/ml	Glukose in mg%	Zeit in min und s	Insulin in μ U/ml	Glukose in mg%
00- 08	42	100	4.32-4.40	44	510
08- 16	51	90	4.40-4.48	46	510
16- 24	56	220	4.48-4.56	36	500
24- 32	50	190	4.56-5.04	--	480
32- 40	44	170	5.04-5.12	--	---
40- 48	42	480	5.12-5.20	50	470
48- 56	48	---	5.20-5.28	56	430
56-1.04	52	---	5.28-5.38	--	---
1.04-1.12	50	450	5.36-5.44	--	---
1.12-1.20	60	470	5.44-5.52	50	470
1.20-1.28	--	---	5.52-6.00	58	---
1.28-1.36	--	---	6.00-6.08	48	440
1.36-1.44	66	470	6.08-6.16	51	410
1.44-1.52	64	480	6.16-6.24	--	---
1.52-2.00	75	460	6.24-6.32	--	---
2.00-2.08	60	470	6.32-6.40	--	---
2.08-2.16	62	480	6.40-6.48	42	410
2.16-2.24	--	470	6.48-6.56	52	370
2.24-2.32	--	480	6.56-7.04	38	410
2.32-2.40	58	540	7.30	51	410
2.40-2.48	--	---	8.00	40	400
2.48-2.56	--	---	8.30	45	390
2.56-3.04	65	550	9.00	40	370
3.04-3.12	51	590	9.30	48	---
3.12-3.20	--	---	10.00	44	370
3.20-3.28	55	560	11.00	45	370
3.28-3.36	62	520	12.00	57	---
3.36-3.44	62	510	13.00	48	350
3.44-3.52	57	430	14.00	62	270
3.52-4.00	52	520	15.00	67	340
4.00-4.08	52	510	17.00	65	320
4.08-4.16	52	450	20.00	52	320
4.16-4.24	52	500	25.00	40	310
4.24-4.32	42	480	30.00	40	280

Untersuchung 4: Insulin-und Glukosespiegel von O.T.

Diagnose: Diabetes mellitus (Gruppe 1)

Zeit in min und s	Insulin in μ U/ml	Glukose in mg%	Zeit in min und s	Insulin in μ U/ml	Glukose in mg%
00- 08	46	130	4.32-4.40	46	590
08- 16	38	140	4.40-4.48	41	560
16- 24	56	130	4.48-4.56	25	550
24- 32	40	280	4.56-5.04	21	---
32- 40	50	330	5.04-5.12	--	---
40- 48	39	360	5.12-5.20	--	---
48- 56	36	360	5.20-5.28	31	520
56-1.04	41	380	5.28-5.36	45	540
1.04-1.12	44	380	5.36-5.44	41	520
1.12-1.20	40	410	5.44-5.52	37	550
1.20-1.28	43	500	5.52-6.00	36	440
1.28-1.26	34	460	6.00-6.08	34	410
1.36-1.44	44	490	6.08-6.16	45	490
1.44-1.52	50	460	6.16-6.24	45	400
1.52-2.00	52	520	6.24-6.32	31	480
2.00-2.08	54	460	6.32-6.40	38	410
2.08-2.16	70	480	6.40-6.48	26	420
2.16-2.24	66	560	6.48-6.56	39	460
2.24-2.32	56	560	6.56-7.04	42	460
2.32-2.40	55	560	7.30	32	490
2.40-2.48	53	520	8.00	38	380
2.48-2.56	47	540	8.30	35	460
2.56-3.04	70	670	9.00	38	490
3.04-3.12	--	---	9.30	33	490
3.12-3.20	--	---	10.00	31	430
3.20-3.28	46	670	11.00	41	390
3.28-3.36	41	530	12.00	40	430
3.36-3.44	37	500	13.00	56	420
3.44-3.52	44	550	14.00	54	420
3.52-4.00	53	520	15.00	61	400
4.00-4.08	42	---	17.00	57	400
4.08-4.16	42	520	20.00	--	390
4.16-4.24	52	600	25.00	80	370
4.24-4.32	40	500	30.00	72	370

Untersuchung 5: Insulin- und Glukosespiegel bei B.S.

Diagnose: Diabetes mellitus (Gruppe 2)

Zeit in min und s	Insulin in $\mu\text{U/ml}$	Glukose in $\text{mg}\%$	Zeit in min und s	Insulin in $\mu\text{U/ml}$	Glukose in $\text{mg}\%$
00- 08	32	220	4.32-4.40	25	520
08- 16	34	210	4.40-4.48	23	570
16- 24	30	210	4.48-4.56	37	550
24- 32	40	300	4.56-5.04	24	550
32- 40	32	410	5.04-5.12	34	490
40- 48	32	470	5.12-5.20	40	510
48- 56	30	460	5.20-5.28	--	---
56-1.04	27	490	5.28-5.36	--	---
1.04-1.12	46	520	5.36-5.44	39	500
1.12-1.20	30	530	5.44-5.52	38	500
1.20-1.28	32	520	5.52-6.00	24	520
1.28-1.36	--	---	6.00-6.08	32	530
1.36-1.44	32	500	6.08-6.16	32	530
1.44-1.52	24	---	6.16-6.24	37	440
1.52-2.00	18	600	6.24-6.32	44	460
2.00-2.08	26	570	6.32-6.40	35	440
2.08-2.16	40	630	6.40-6.48	34	430
2.16-2.24	31	640	6.48-6.56	32	440
2.24-2.32	31	670	6.56-7.04	35	420
2.32-2.40	33	660	7.30	27	470
2.40-2.48	30	680	8.00	25	450
2.48-2.56	30	700	8.30	40	450
2.56-3.04	34	710	9.00	33	480
3.04-3.12	28	780	9.30	27	450
3.12-3.20	--	---	10.00	26	450
3.20-3.28	--	---	11.00	37	440
3.28-3.36	35	720	12.00	44	470
3.26-3.44	--	---	13.00	52	460
3.44-3.52	--	---	14.00	44	400
3.52-4.00	41	650	15.00	45	380
4.00-4.08	41	550	17.00	45	370
4.08-4.16	30	580	20.00	40	350
4.16-4.24	34	550	25.00	46	340
4.24-4.32	29	600	30.00	33	310

Untersuchung 6: Insulin- und Glukosespiegel von M.E.

Diagnose: Diabetes mellitus (Gruppe 2)

Zeit in min und s	Insulin in μ U/ml	Glukose in mg%	Zeit in min und s	Insulin in μ U/ml	Glukose in mg%
00- 08	--	---	4.32-4.40	--	---
08- 16	48	335	4.40-4.48	34	680
16- 24	48	345	4.48-4.56	36	660
24- 32	56	350	4.56-5.04	45	620
32- 40	55	340	5.04-5.12	--	---
40- 48	51	350	5.12-5.20	--	---
48- 56	--	---	5.20-5.28	--	---
56-1.04	--	---	5.28-5.36	--	---
1.04-1.12	--	---	5.36-5.44	--	---
1.12-1.20	--	---	5.44-5.52	39	640
1.20-1.28	39	550	5.52-6.00	45	640
1.28-1.36	47	500	6.00-6.08	41	600
1.36-1.44	34	540	6.08-6.16	44	600
1.44-1.52	41	560	6.16-6.24	50	600
1.52-2.00	43	520	6.24-6.32	40	560
2.00-2.08	40	560	6.32-6.40	--	---
2.08-2.16	49	660	6.40-6.48	37	580
2.16-2.24	--	720	6.48-6.56	--	---
2.24-2.32	--	---	6.56-7.04	--	---
2.32-2.40	--	---	7.30	42	570
2.40-2.48	--	---	8.00	60	590
2.48-2.56	50	760	8.30	52	570
2.56-3.04	39	760	9.00	39	570
3.04-3.12	39	840	9.30	50	560
3.12-3.20	32	860	10.00	38	580
3.20-3.28	--	---	11.00	46	640
3.28-3.36	--	---	12.00	41	600
3.36-3.44	28	840	13.00	35	470
3.44-3.52	--	---	14.00	38	510
3.52-4.00	--	---	15.00	34	500
4.00-4.08	36	710	17.00	55	520
4.08-4.16	29	690	20.00	43	540
4.16-4.24	--	---	25.00	39	500
4.24-4.32	47	630	30.00	38	510

Untersuchung 7: Insulin- und Glukosekonzentration von S.B.
Diagnose: Diabetes mellitus (Gruppe 2)

Zeit in min und s	Insulin in μ U/ml	Glukose in mg%	Zeit in min und s	Insulin in μ U/ml	Glukose in mg%
00- 08	46	205	4.32-4.40	36	550
08- 16	35	200	4.40-4.48	33	540
16- 24	42	260	4.48-4.56	26	530
24- 32	32	355	4.56-5.04	29	530
32- 40	45	390	5.04-5.12	26	530
40- 48	33	345	5.12-5.20	--	---
48- 56	35	400	5.20-5.28	--	---
56-1.04	38	340	5.28-5.36	--	---
1.04-1.12	34	490	5.36-5.44	--	---
1.12-1.20	28	490	5.44-5.52	--	---
1.20-1.28	30	490	5.52-6.00	28	550
1.28-1.36	26	510	6.00-6.08	25	---
1.36-1.44	34	540	6.08-6.16	24	490
1.44-1.52	30	600	6.16-6.24	19	470
1.52-2.00	29	600	6.24-6.32	24	460
2.00-2.08	34	640	6.32-6.40	20	480
2.08-2.16	44	630	6.40-6.48	21	500
2.16-2.24	43	640	6.48-6.56	26	410
2.24-2.32	30	630	6.56-7.04	21	450
2.32-2.40	30	660	7.30	20	500
2.40-2.48	25	650	8.00	21	---
2.48-2.56	34	690	8.30	23	410
2.56-3.04	30	700	9.00	24	480
3.04-3.12	17	750	9.30	21	470
3.12-3.20	--	---	10.00	24	440
3.20-3.28	--	---	11.00	32	410
3.28-3.36	--	---	12.00	44	420
3.36-3.44	18	580	13.00	43	430
3.44-3.52	21	610	14.00	32	420
3.52-4.00	29	600	15.00	28	410
4.00-4.08	22	580	17.00	44	420
4.08-4.16	22	530	20.00	47	400
4.16-4.24	33	560	25.00	45	270
4.24-4.32	30	530	30.00	24	290

Untersuchung 8: Insulin- und Glukosespiegel von S.F.

Diagnose: Hypoglykämie

Zeit in min und s	Insulin in μ U/ml	Glukose in mg%	Zeit in min und s	Insulin in μ U/ml	Glukose in mg%
00- 08	28	70	4.32-4.40	85	600
08- 16	23	70	4.40-4.48	--	---
16- 24	13	90	4.48-4.56	81	570
24- 32	20	200	4.56-5.04	62	560
32- 40	20	290	5.04-5.12	76	540
40- 48	25	250	5.12-5.20	57	440
48- 56	22	340	5.20-5.28	54	460
56-1.04	15	400	5.28-5.36	60	480
1.04-1.12	30	450	5.36-5.44	--	---
1.12-1.20	--	---	5.44-5.52	--	---
1.20-1.28	--	---	5.52-6.00	--	---
1.28-1.36	--	---	6.00-6.08	91	470
1.36-1.44	--	---	6.08-6.16	95	430
1.44-1.52	--	---	6.16-6.24	83	460
1.52-2.00	63	540	6.24-6.32	73	400
2.00-2.08	--	---	6.32-6.40	92	410
2.08-2.16	--	---	6.40-6.48	87	440
2.16-2.24	95	540	6.48-6.56	79	540
2.24-2.32	73	580	6.56-7.04	77	470
2.32-2.40	93	800	7.30	73	430
2.40-2.48	99	620	8.00	63	460
2.48-2.56	87	760	8.30	62	510
2.56-3.04	--	---	9.00	78	460
3.04-3.12	120	780	9.30	52	560
3.12-3.20	--	---	10.00	54	420
3.20-3.28	--	---	11.00	62	410
3.28-3.36	--	---	12.00	56	460
3.36-3.44	--	---	13.00	71	410
3.44-3.52	--	---	14.00	73	390
3.52-4.00	--	---	15.00	66	380
4.00-4.08	91	600	17.00	64	370
4.08-4.16	99	590	20.00	72	340
4.16-4.24	109	630	25.00	68	300
4.24-4.32	82	500	30.00	56	275

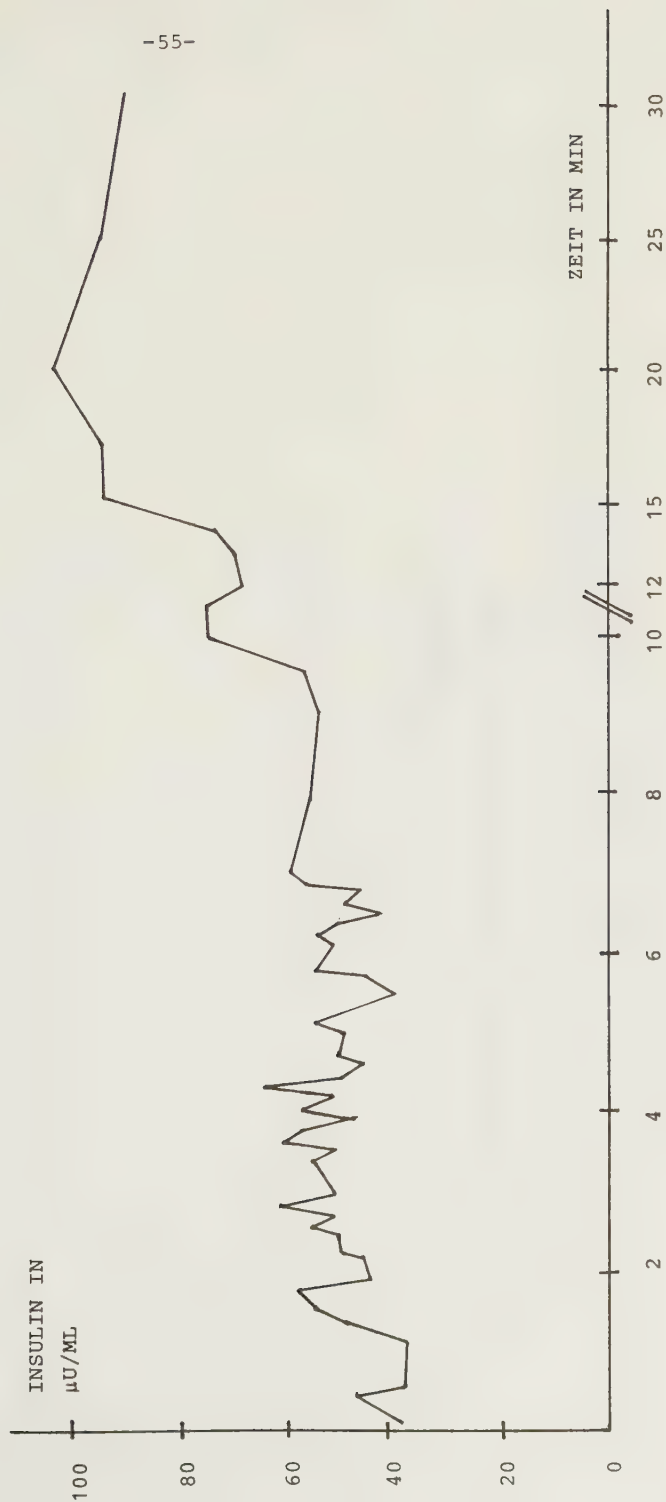
Untersuchung 9: Insulin- und Glukosespiegel von S.E.

Diagnose: Anorexia nervosa

Zeit in min und s	Insulin in μ U/ml	Glukose in mg%	Zeit in min und s	Insulin in μ U/ml	Glukose in mg%
00- 08	28	60	4.32-4.40	56	350
08- 16	35	70	4.40-4.48	--	---
16- 24	38	60	4.48-4.56	--	---
24- 32	20	60	4.56-5.04	--	---
32- 40	34	60	5.04-5.12	77	310
40- 48	37	60	5.12-5.20	--	---
48- 56	43	60	5.20-5.28	99	310
56-1.04	45	70	5.28-5.36	90	310
1.04-1.12	--	---	5.36-5.44	78	270
1.12-1.20	--	---	5.44-5.52	64	320
1.20-1.28	20	200	5.52-6.00	62	330
1.28-1.36	38	200	6.00-6.08	64	320
1.36-1.44	39	280	6.08-6.16	73	300
1.44-1.52	17	190	6.16-6.24	71	310
1.52-2.00	44	270	6.24-6.32	66	290
2.00-2.08	34	340	6.32-6.40	82	240
2.08-2.16	--	---	6.40-6.48	49	230
2.16-2.24	--	---	6.48-6.56	61	270
2.24-2.32	21	400	6.56-7.04	57	280
2.32-2.40	86	400	7.30	70	270
2.40-2.48	96	350	8.00	51	260
2.48-2.56	121	350	8.30	--	---
2.56-3.04	--	---	9.00	47	240
3.04-3.12	--	---	9.30	44	260
3.12-3.20	97	410	10.00	38	230
3.20-3.28	130	500	11.00	47	240
3.28-3.36	135	490	12.00	55	230
3.36-3.44	136	430	13.00	58	250
3.44-3.52	144	400	14.00	53	220
3.52-4.00	88	410	15.00	43	200
4.00-4.08	99	400	17.00	48	190
4.08-4.16	116	340	20.00	40	200
4.16-4.24	96	340	25.00	--	170
4.24-4.32	96	350	30.00	44	155

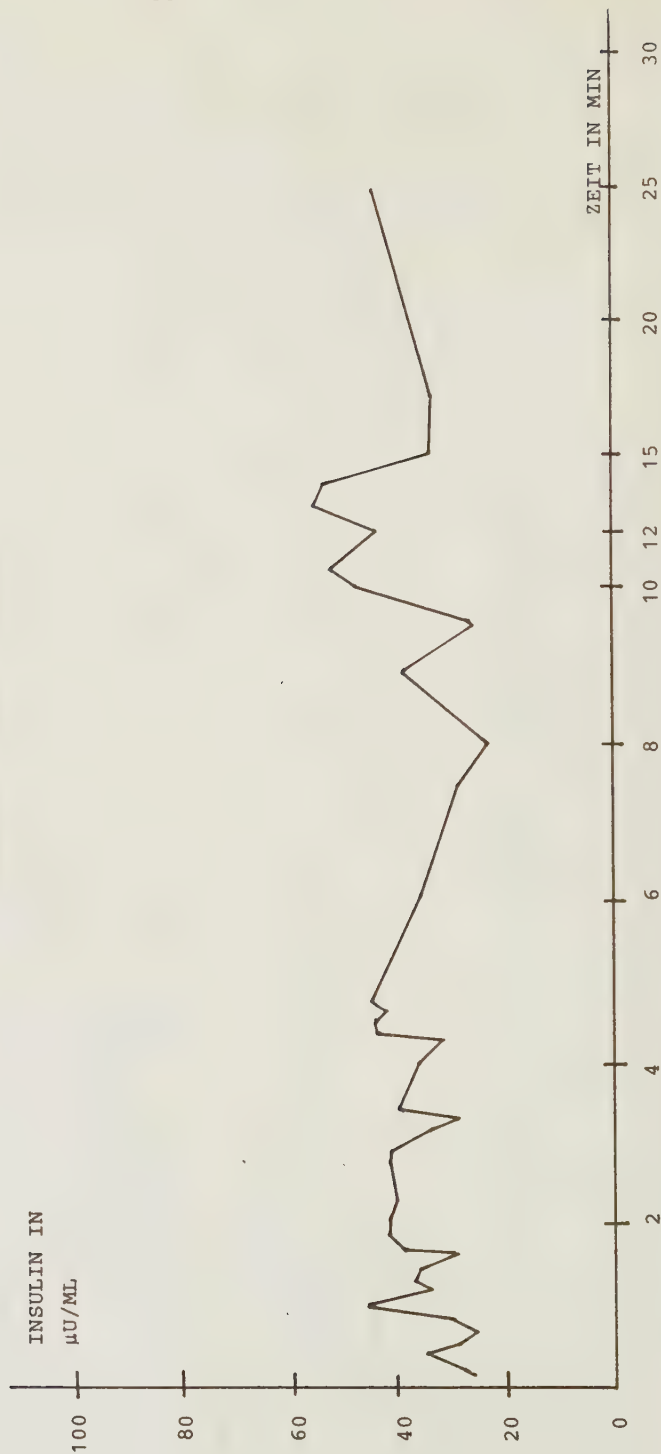
UNTERSUCHUNG 1: INSULINKONZENTRATION VON G.B.

DIAGNOSE: DIABETES (GRUPPE 1)



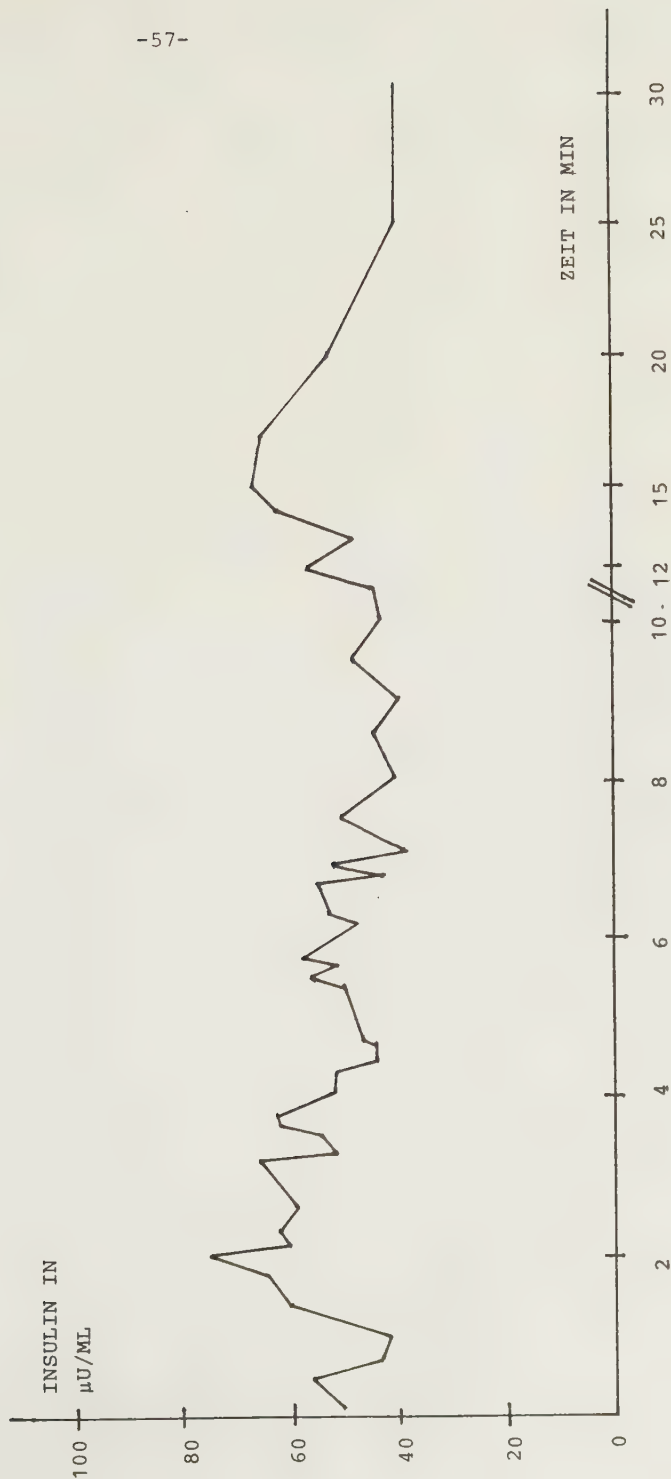
UNTERSUCHUNG 2: INSULINKONZENTRATION VON K.K.

DIAGNOSE: DIABETES (GRUPPE 1)



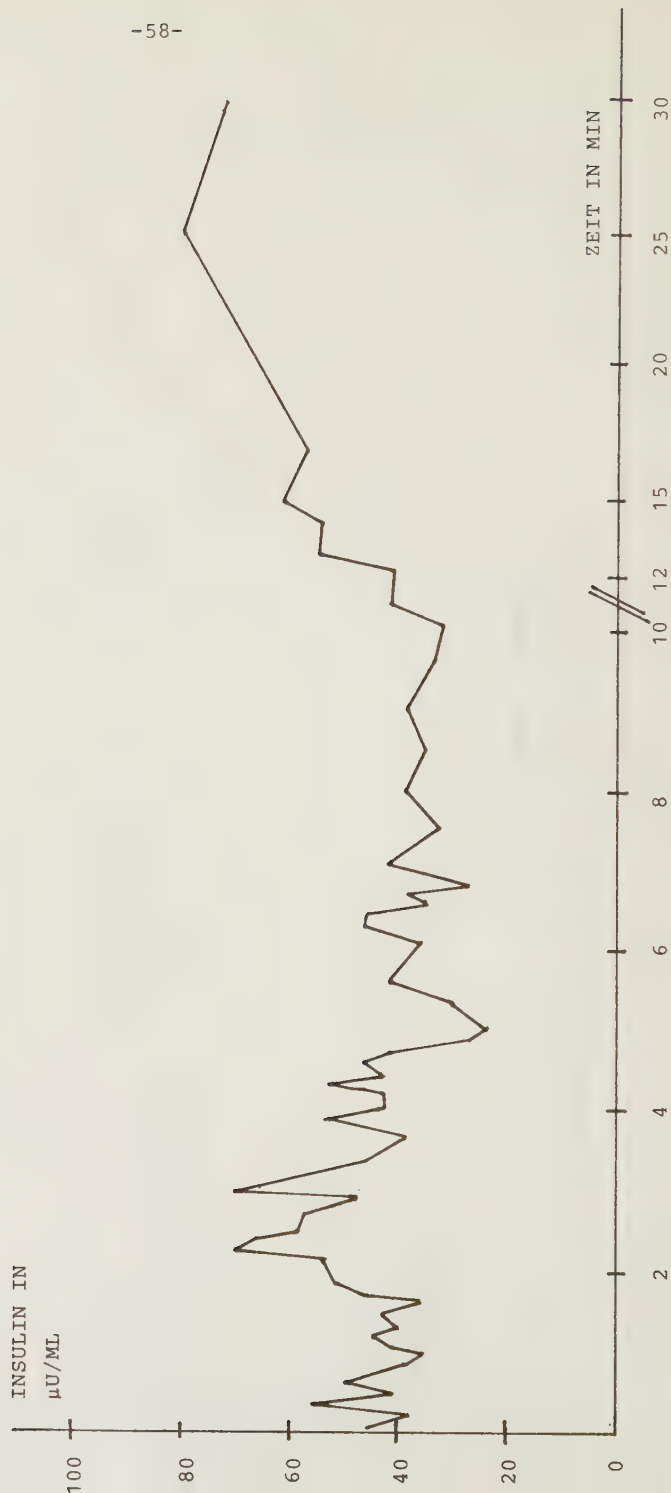
UNTERSUCHUNG 3: INSULINKONZENTRATION VON N.F.

DIAGNOSE: DIABETES (GRUPPE 1)



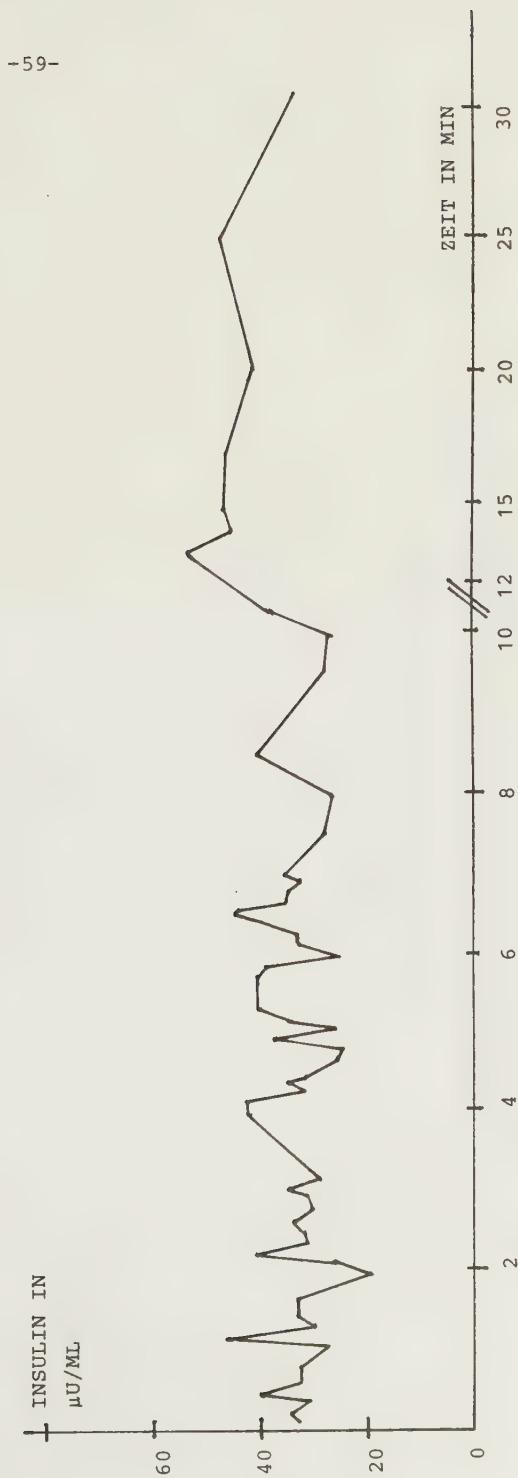
UNTERSUCHUNG 4: INSULINKONZENTRATION VON O.T.

DIAGNOSE: DIABETES (GRUPPE 1)



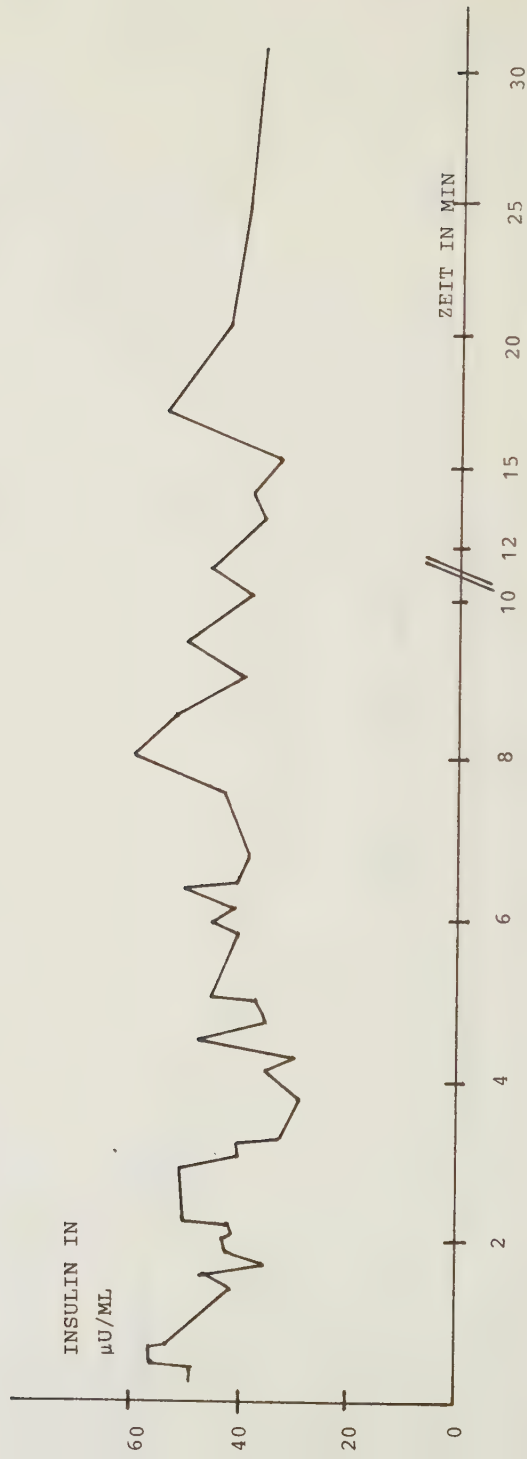
UNTERSUCHUNG 5: INSULINKONZENTRATION VON B.R.

DIAGNOSE: DIABETES (GRUPPE 2)



UNTERSUCHUNG 6: INSULINKONZENTRATION VON M.E.

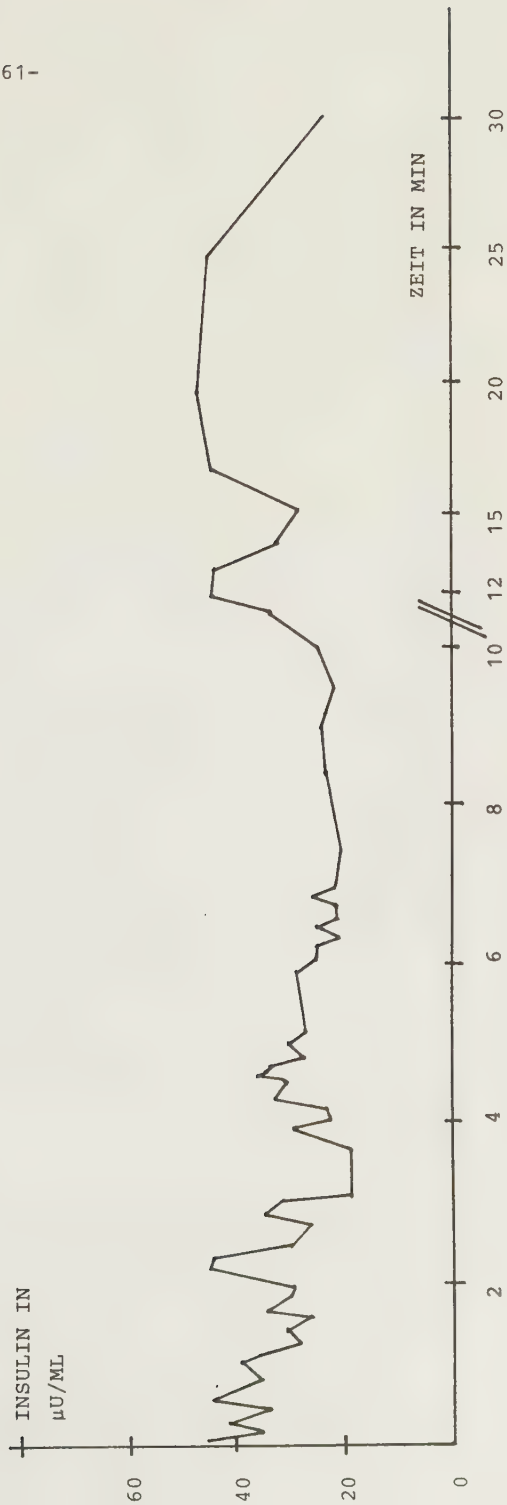
DIAGNOSE: DIABETES (GRUPPE 2)



UNTERSUCHUNG 7: INSULINKONZENTRATION VON S.B.

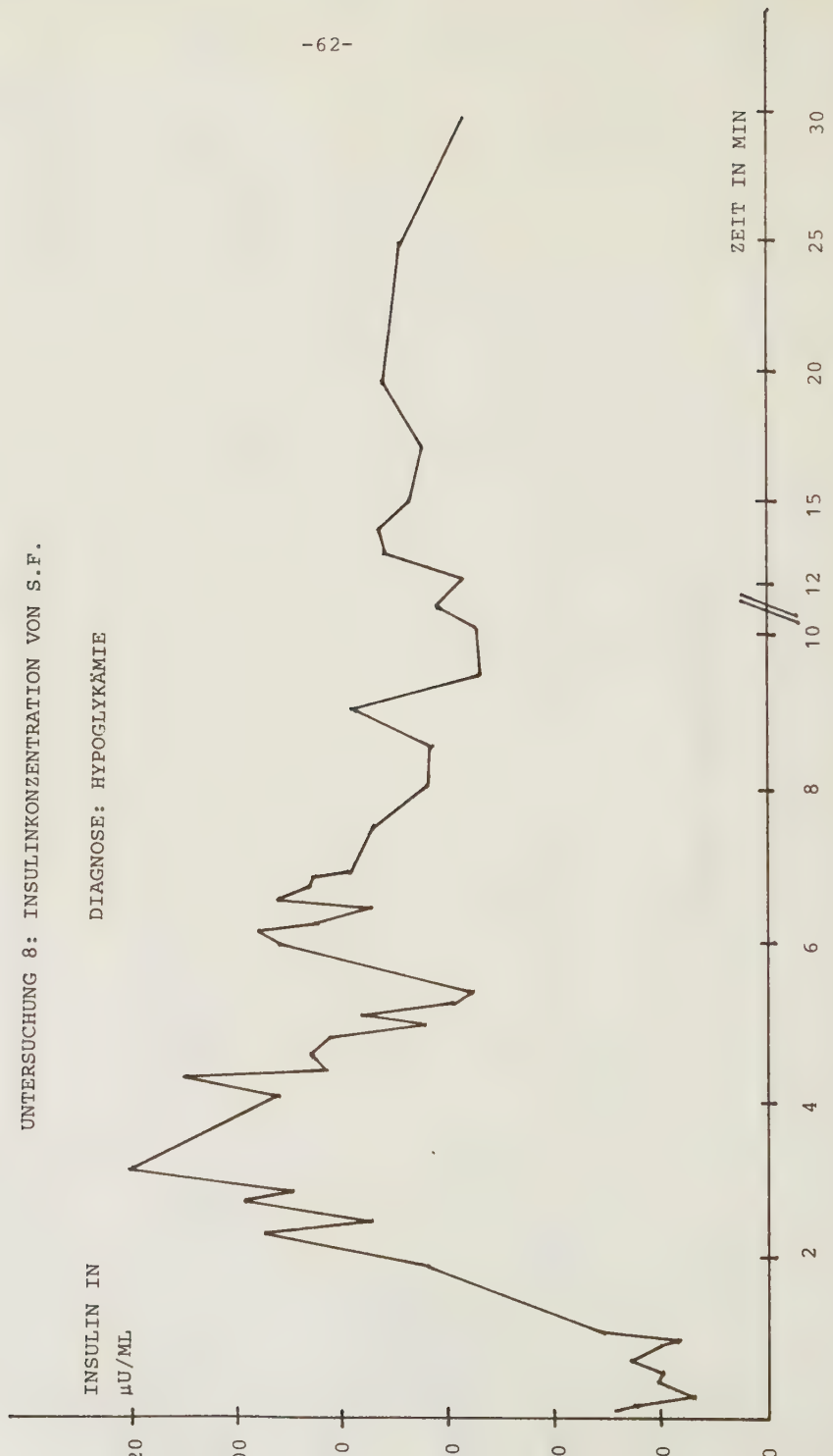
DIAGNOSE: DIABETES (GRUPPE 2)

-61-



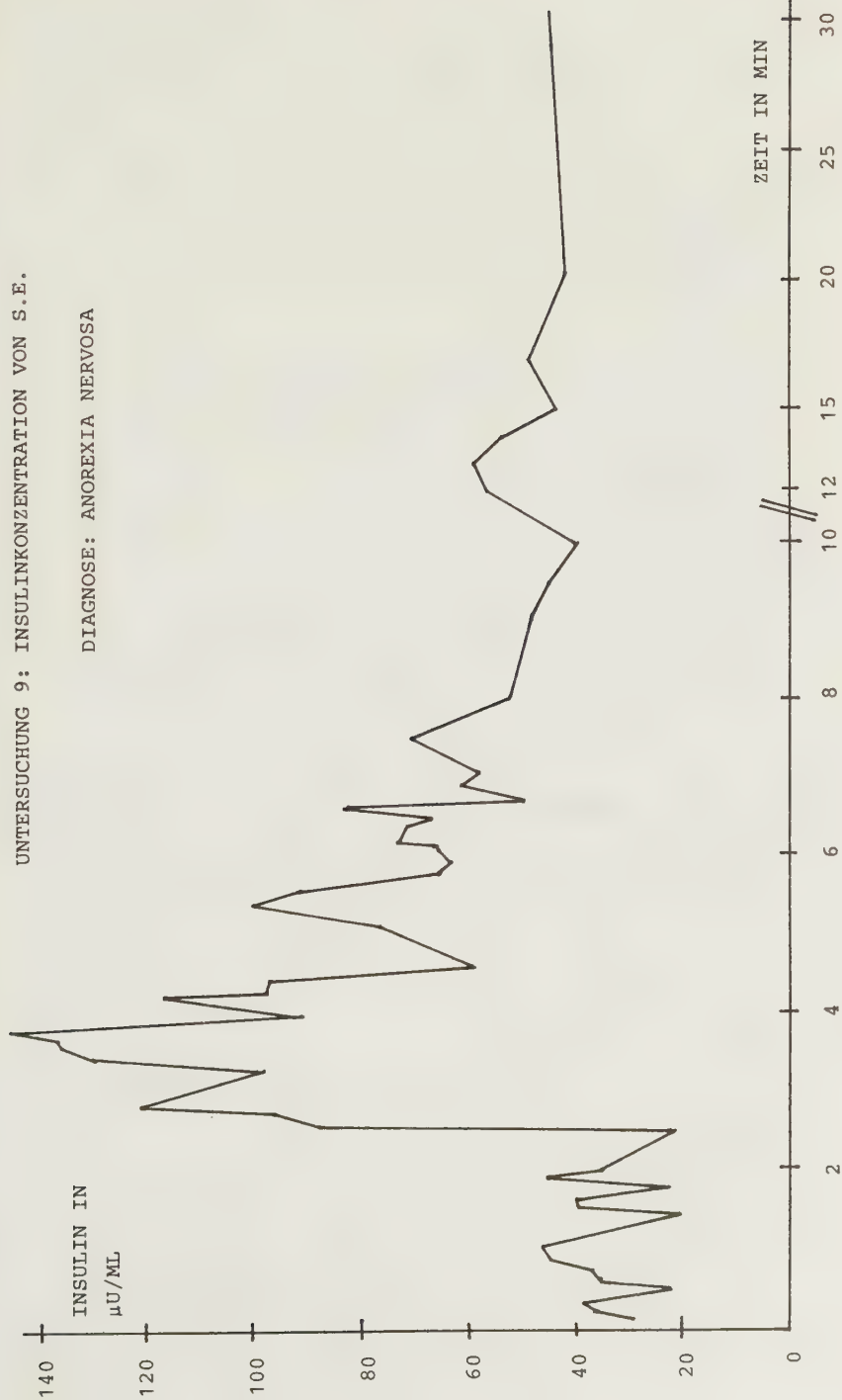
UNTERSUCHUNG 8: INSULINKONZENTRATION VON S.F.

DIAGNOSE: HYPOGLYKÄMIE



UNTERSUCHUNG 9: INSULINKONZENTRATION VON S.E.

DIAGNOSE: ANOREXIA NERVOSA



Literaturverzeichnis

- 1) ARCHER, J.A., GORDON, P., ROTH, J.:
Defect in insulin binding to receptors in obese man.
Amelioration with caloric restriction.
J. Clin. Invest. 55: 166-174 (1975)
- 2) ASHBY, J.P., SHIRLING, D.:
Evidence for priming and inhibitory effects of
flucose on insulin secretion from isolatet islets
of Langerhans.
Diabetologia 18: 417-421 (1980)
- 3) BAGDADE, J.D., BIERMANN, E., PORTE, D. JR.:
The significance of basal insulin levels in the
evaluation of the insulin response to glucose in
diabetic and nondiabetic subjects.
J. Clin. Invest. 46: 1549-1557 (1967)
- 4) BAR, R.S., GORDON, P., ROTH, J., KAHN, C.R., DEMEYTS, P.:
Fluctuations in the affinity and concentrations of
insulin receptors on circulating monocytes of obese
patients. Effect of starvation, refeeding and dieting.
J. Clin. Invest. 58: 1123-1134 (1976)
- 5) BAXTER, D., LAZARUS, N.R.:
The control of insulin receptors in the New Zealand
obese mouse.
Diabetologia 11: 261-267 (1975)
- 6) BRACHVOGEL, P.:
Bestimmung des initialen Insulinverteilungsvolumens
nach intravenöser Zufuhr kleiner Insulinmengen.
Inauguraldissertation München 1977

7) BECK-NIELSEN, H.:

The pathogenic role of an insulin receptor defect in diabetes mellitus of the obesese.

Diabetes 27: 1175-1181 (1978)

8) BERGER, W., GOSCHKE, H., MOPPFERT, J., KÜNZLI, H.:

Insulin concentrations in portal venous and peripheral venous blood in man following administration of glucose, galactose, xylitol and tolbutamide.

Horm. Metab. Res. 5: 4-8 (1973)

9) BERSON, S.A., YALOW, R.S.:

Some current controversies in diabetes research.

Diabetes 14: 549-572 (1965)

10) BLACKARD, W.G., NELSON, N.C.:

Portal and peripheral vein immunoreactive insulin concentrations before and after glucose infusions.

Diabetes 19: 303-306 (1970)

11) BLACKARD, W.G., NELSON, N.C.:

Portal and peripheral immunoreactive insulin concentrations following tolbutamide administration.

Diabetes 20: 168-176 (1971)

12) BLACKARD, W.G., NELSON, N.C.:

Portal vein insulin concentrations in diabetic subjects.

Diabetes 21: 286-288 (1971)

13) BODEN, G., SOELDNER, J.S., GLEASON, R.C., MARBLE, A.:

Elevated serum human growth hormone and decreased serum insulin in prediabetic males after intravenous tolbutamide and glucose.

J. Clin. Invest. 47: 729-739 (1968)

- 14) CAHILL, G.F., JERRERA, M.G., MORGAN, A.P., SOELDNER, J.S., STEINKE, J., LEVEY, P.L., RECHAR, G.N., KIPSNIS, D.M.:
Hormone fuel interrelationships during fasting.
J. Clin. Invest. 45: 1751-1769 (1966)
- 15) CAHILL, G.F., SOELDNER, J.S., HARRIS, G.W., FOSTER, R.O.:
Practical developments in diabetes research.
Diabetes 21: 703-712 (1972)
- 16) CERASI, E., EFFENDIC, S., LUFT, R.:
Role of adrenergic receptors in glucose-induced insulin release in man.
Lancet II 1969: 301-302
- 17) CERASI, E., FICK, G., RUDEMO, M.:
A mathematical model for the glucose-induced insulin release in man.
Eu. J. Clin. Invest. 4: 267-287 (1974)
- 18) CERASI, E., LUFT, R.:
Plasma insulin response to sustained hyperglycaemia induced by glucose infusion in human subjects.
Lancet II 1963: 1359-1361
- 19) CERASI, E., LUFT, R.:
The plasma insulin response to glucose infusions in healthy subjects and in diabetes mellitus.
Acta Endocrin. 55: 278-304 (1967)
- 20) CERASI, E., LUFT, R.:
Further studies on healthy subjects with low and high insulin response to glucose infusion.
Acta Endocrin. 55: 305-329 (1967)

21) CERASI, E., LUFT, R.:

Insulin response to glucose infusion in diabetic and non-diabetic monozygotic twin pairs. Genetic control of insulin response?

Acta Endocrin. 55: 330-345 (1967)

22) CERASI, E., LUFT, R.:

The effect of adenosine 3',5'-monophosphate diesterase inhibitor (aminphyline) on the insulin response to glucose infusion in prediabetic and diabetic subjects.

Horm. Metab. Res. 1: 162-168 (1969)

23) CERASI, E., LUFT, R.:

Pathogenesis of diabetes mellitus.

Proceedings of the thirteenth Nobel Symposium (S.18).
Stockholm, September 1969

24) CERASI, E., LUFT, R., EFFENDIC, S.:

Decreased sensitivity of the pancreatic beta cells to glucose in prediabetic and diabetic subjects.

Diabetes 21: 224-234 (1972)

25) CHEN, M., PORTE, D. JR.:

The effect of rate and dose of glucose infusions on the acute insulin response in man.

J. Clin. Endocrinology 42: 1168-1175 (1976)

26) CONRAD, V., FRANCKSON, J.R.M., BASTENIE, P.A.,

KESTENS, J., KAVACS, L.:

Arch. Int. Pharmacodyn. 93: 277 (1953) in:

W. Rick: Klinische Chemie und Mikroskopie.

Springerverlag Berlin Heidelberg N.York 1973 (S.184)

- 27) COLWELL, J.A., LEIM, A.:
Diminished insulin response to hyperglycaemie in
prediabetes and diabetes.
Diabetes 16: 560-565 (1967)
- 28) CROCKFORD, P.M., HAZZARD, W.R., WILLIAMS, R.H.:
Insulin response to glucagon.
Diabetes 18: 216-224 (1969)
- 29) CURRY, D.L., BENNETH, L.L., GRODSKY, G.M.:
Dynamics of insulin secretion by the perfused rat
pancreas.
Endocrinology 83: 572-584 (1968)
- 30) CZUDNOCHOWSKY, W.:
Arterielle Konzentration von Glukose und Insulin
nach intravenöser Glukosegabe in Abhängigkeit
von der Zufuhrgeschwindigkeit.
Inauguraldissertation München 1980
- 31) DAWEKE, H., RÜENAURER, R., SCHILLING, W., GRÜNE-
KLEE, D., HUHNKE, K., LIEBERMEISTER, H., GRIES, F.A.,
OBERDISSE, K.:
Untersuchungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwech-
sels bei Prädiabetes.
Diabetologia 4: 349-357 (1968)
- 32) DÖRFLER, H., EISENMANN, Ch.:
Quantitative Bestimmung der Insulinfreisetzung nach
intravenöser Glukosegabe beim Menschen.
Akt. Endokrin 1: 212 (1980)

- 33) DÖRFLER, H., WOLFRAM, G., ZÖLLNER, N.:
The early phase of insulin release in man -
a new method for quantitative analysis.
Res. Exp. Med. 171: 229-241 (1977)
- 34) DUPRE, J.:
Effect of route of administration on disposal
of glucose loads.
J. Phys. (London) 175: 58 (1964)
- 35) DUPRE, J., ROJAS, L., WHITE, J.H., UNGER, R.H.,
BECK, J.C.:
Effects of secretin on insulin and glucagon in
portal and peripheral blood in man.
Lancet II 1966: 26-27
- 36) DURBAR, J.C., WALHS, M.F.:
Glucagon and insulin secretion by islets of lean
and obese mice.
Horm. Met. Res. 12: 39-40 (1980)
- 37) ELRIEK, H.L., SIMMLER, C.L., HLAD, JR., ARAT, Y.:
Plasma insulin response to oral and intravenous
glucose administration.
J. Clin. Endoc. 24: 1076 (1964)
- 38) ERTEL, N.H., AKGUN, S.:
Inhibition of glucose-induced insulin-secretion
by intravenous colchicine in man.
Metabolism 28: 1255-1260 (1979)
- 39) FIELD, J.B., WEBSTER, M., DRAPNAS, T.:
Evaluation of factors regulating hepatic control
of insulin homeostasis.
J. Clin. Invest. 47: 33-34 (1968)

40) FINK, G.:

Glucose-induced insulin release patterns. Effect of starvation.

Diabetologia 19: 421-425 (1974)

41) FLIER, J.S., KAHN, C.R., RATH, J., BAR, R.S.:

Antibodies that impair receptor binding in an unusual diabetic syndrome with severe insulin resistance.

Science 190: 63-65 (1975)

42) FORGUE, M., FREYCHET, P.L.:

Insulin receptors in the heart muscle. Demonstration of specific binding sites and impairment of insulin binding in the plasma membrane of obese hyperglycaemic mice.

Diabetes 24: 715-723 (1975)

43) GANONG, W.F.:

Medizinische Physiologie.

Springer Verlag Berlin Heidelberg N.York 1972

44) CARCIA-WELB, P., BONSER, A., WEARE, K.L., GRADY, M.:

Obesity and insulin secretion in fasting high school students.

Diabetologia 19: 194-197 (1980)

45) GRABER, A.L., WOOD, F.C., WILLIAMS, R.H.:

Serum immunoreactive insulin response during prolonged glucose infusions in nondiabetic and diabetic humans.

Diabetes 16: 145-149 (1967)

- 46) GRAJNER, L.A. ET AL.
J. Pediatr. 90: 42 (1977) in:
Textbook of Endocrinology, Robert H. Williams,
Philadelphia, London, Toronto 1981
- 47) GRODSKY, G.M., BENNETH, L.L.:
Time sequence in the release of insulin. The effect
of glucose, glucagon and potassium.
Diabetes 15: 512-522 (1966)
- 48) GRODSKY, G.M.:
A threshold distribution hypothesis for packet
storage of insulin.
Diabetes 21: 584-594 (1972)
- 49) GRODSKY, G.M.:
A threshold distribution hypothesis for packet
storage of insulin and its mathematical modelling.
J. Clin. Invest. 51: 2047-2059 (1972)
- 50) GUYTON, J.R., FOSTER, R.O., SOELDNER, J.S., TAN, M.H.,
KAHN, C.B., KONCZ, L., GLEASON, R.E.:
A model of glucose-insulin homeostases in man
that incorporates the heterogenous fast pool theory
of pancreatic insulin release.
Diabetes 27: 1027-1042 (1978)
- 51) HALES, C.N., RANDLE, R.J.:
Effects of low-carbohydrate diet and diabetes
mellitus on plasma concentrations of glucose,
non-esterified fatty acid and insulin during oral
glucose tolerance tests.
Lancet I 1963: 790

- 52) HARRISON, L.C., MARTIN, F.I.R., MELICK, R.A.:
Correlation between insulin receptor binding in
isolated fat cells and insulin sensitivity in
obese human subjects.
J. Clin. Invest. 58: 1435-1441 (1976)
- 53) HEDESKOV, C.J., CAPITO, K.:
The effect of glucose and some glucose metabolites
on adenylate cyclase activity in mouse pancreatic
islets.
Diabetologia 12: 296 (1976)
- 54) HOLBROOKE, S., SELTZER, E., ALLEN, W., HERRON, A.L.,
BRENNEAN, M.:
Insulin secretion in response to glycaemic stimulus.
Relation of delayed initial release to carbohydrate
intolerance in mild diabetes mellitus.
J. Clin. Invest. 46: 323-335 (1967)
- 55) HOLMAN, R.R., TURNER, R.C.:
Maintenance of basal plasma glucose and insulin
concentrations in maturity-onset diabetes.
Diabetes 28: 227-230 (1979)
- 56) HORWITZ, D.L., STARR, J.J., MAKO, M.E., BLACKARD,
W.G., RUBENSTEIN, A.:
Proinsulin and c-peptide concentrations in human
portal and peripheral blood.
J. Clin. Invest. 55: 1279-1283 (1975)
- 57) JOHANSEN, K.:
Normal initial plasma insulin response in mild
diabetes.
Metabolism 21: 1177-1180 (1972)

58) JACKSON, F.C. ET AL.:

Diabetes 20: 214-227 (1971)

59) JOOST, H.G., BECKMANN, J.:

On the relation of glucose and insulin secretion
in the fasting state.

Metabolism 29: 23-27 (1980)

60) KAPLAN, N., MADISON, L.L.:

Effects of endogenous insulin secretion on the
magnitude of hepatic binding of labelled insulin
during a simple transhepatic circulation in human
subjects.

Clin. Res. 7: 248 (1959)

61) KARAM, J.A., GRODSKY, G.M., GORSHAM, P.D.:

Excessive insulin response to glucose in obese
subjects measured by immunochemical assay.

Diabetes 12: 197-204 (1963)

62) KEITH, D., BUCHANAN, J., VANCE, E., WILLIAMS, R.H.:

Effect of starvation on insulin and glucagon release
from isolated islets of Langerhans of the rat.

Metabolism 18: 155-162 (1969)

63) KIHUCHI, M., RABINOWITZ, A., BLACKARD, W.G., RENOLD, A.:

Perfusion of pancreas fragments.

Diabetes 23: 550-559 (1967)

64) KIDS, W., LAZARUS, L.:

The glycemic stimulus to early phase of insulin
release. Quantitation of beta cell function.

Horm. Metab. Res. 5: 387-391 (1973)

- 65) LACY, P.E., WALKER, M.M., FINK, C.J.:
Perfusion of isolated rat islets in vitro.
Diabetes 21: 987-998 (1972)
- 66) LANG, D.A., MATTHEWS, D.R., PETO, J., TURNER, R.C.:
Cyclic oscillation of basal plasma glucose and
insulin concentration in human beings.
New England J. Med. 301: 1023-1027 (1979)
- 67) LEE, P.E., GRODSKY, G.M., BENNETH, L.L., SMITH-KYLE,
D.F., CRAM, C.:
Ultrastructure of β -cells during the dynamic res-
ponse to glucose and tolbutamide.
Diabetologia 6: 542-549 (1970)
- 68) LERNER, R.L., PORTE, D.JR.:
Selective inhibition of the acute insulin response
to glucose.
J.Clin. Invest. 50: 454-457 (1971)
- 69) LERNER, R.L., PORTE, D. JR.:
Acute and steady-state insulin responses to gluco-
se in nonobese diabetic subjects.
J. Clin. Invest. 52: 1674-1681 (1972)
- 70) LOHMANN, D.M., ELLERMANN, H., VERLOHREN, J.:
Reduced insulin response in diabetes- a quanti-
tative or al qualitative problem.
Horm. Metab. Res. 9: 444-447 (1977)

- 71) LOHMANN, D., JAHR, J., VERLOHREN, H., SCHMIDT, S., HEILMANN, W., ZÜHLKE, H., HARTIG, W., MÄTTIG, H.:
Insulin secretion in maturity onset diabetes.
Function of isolated islets.
Norm. Metab. Res. 12: 349-353 (1980)
- 72) LUFT, R., CERASI, E., WERNER, S.:
The effect of moderate and high doses of human growth hormone on the insulin response to glucose infusions in prediabetic subjects.
Horm. Metab. Res. 2: 246-249 (1970)
- 73) MALLAISSE, W.J., MALAISSE-LOGUE, G., WALKER, M., LACY, P.E.:
The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release.
Diabetes 21: 257 (1971)
- 74) MALAISSE, W.J., SENER, A., HERCHUELZ, A., HUTTON, J.C.:
Insulin release, the fuel hypothesis.
Metabolism 28: 373-384 (1979)
- 75) MARKO, M.E., JEROME, M.S., STARR, L., RUBENSTEIN, A.H.:
Circulation proinsulin in patients with maturity-onset diabetes.
Am. J. Medicine 63: 865-869 (1977)
- 76) MATSCHINSKY, F.M., ELLERMANN, J., STELLINGS, S., RAYBOUD, F.:
in Hasselblatt, A., Bruchhausen, F.V.: Insulin (Teil 2) Springer-Verlag Berlin Heidelberg N.York
1975 S. 79-114

- 77) MCCARROL, A.M., BUCHANAN, K.D.:
Physiological factors influencing insulin clearance
by the isolated perfused rat liver.
Diabetologia 9: 174-177 (1973)
- 78) MCCARROL, A.M., BUCHANAN, K.D.:
Insulin clearance by the isolated perfused liver
or the insulindeficient rat.
Diabetologia 9: 457-460 (1973)
- 79) MCDAVID, M.L., BRY, C.G., HOMER, R.W., FINK, C.J.,
BAR, D., LACY, P.E.:
Temporal changes in islet polymerized and depoly-
merized tubulin during biphasic insulin release.
Metabolism 29: 782-786 (1980)
- 80) MCINTYRE, N.C.D., HOLDSWORTH, D.S., TURNER, D.S.:
Intestinal factors in the control of insulin se-
cretion.
J.Clin. Endocrinology 25: 1327 (1965)
- 81) MELANI, F.H., BARTELT, K.M., PFEIFFER, E.F.:
Insulinspiegel beim Stoffwechselgesunden Fett-
süchtigen und Diabetiker nach intravenöser Gabe
von Glukose, Tolbutamid und Glukagon.
Diabetologia 3: 422-426 (1967)
- 82) V.MEYENBURG, H.:
Über "Insulinitis" beim Diabetes.
Schweiz. med. Woschr. 70: 554 (1940)
- 83) MILNER, R.D.G., HALES, C.N.:
The role of calcium and magnesium in insulin secretion
from rabbit pankreas, studies in vitro.
Diabetologia 3: 47-49 (1967)

- 84) MISVIN, R.J., MERIMEE, T.J., LOWENSTEIN, J.M.:
Insulin removal by isolated perfuse rat liver.
Am. J. Phys. 231: 171-177 (1976)
- 85) MORTIMORE, G.E., TIETZE, F., STETTEN, D.:
Metabolisme of insulin J¹³¹: studies in isolated
perfused rat liver and hind limb preparations.
Diabetes 8: 307-314 (1959)
- 86) OLEFSKY, J.M.:
Effect of dexamethasone on insulin binding, glucose
transport and glucose oxidation of isolated rat
adipocytes.
J. Clin. Invest. 56: 1499-1508 (1975)
- 87) OLEFSKY, J.M.:
Insulin binding to adipocytes and circulating
monocytes from obese patients.
J. Clin. Invest. 57: 1165-1172 (1976)
- 88) OLEFSKY, J.M., BACON, V.C., BAUR, S.:
Insulin receptors of skeletal muscle: Specific
insulin binding sites and demonstration of decreased
numbers of sites in obese rats.
Metabolism 25: 179-191 (1976)
- 89) OLEFSKY, J. M., JOHNSON, H., LIU, P.:
The effect of acute and chronic dexamethasone
administration on insulin binding to isolated rat
adipocytes.
Metabolism 24: 517-524 (1975)

- 90) OLEFSKY, J.M., REAVEN, G.M.:

Decreased insulin binding to lymphocytes from diabetic patients.

J. Clin. Invest. 54: 1323-1328 (1974)

- 91) OLEFSKY, J.M., REAVEN, G.M.:

Insulin binding in diabetes: Relationship with plasma insulin levels and insulin sensitivity.

Diabetes 18: 653-659 (1977)

- 92) ORSKOV, H., CHRISTENSEN, J.:

Plasma disappearance rate of injected human insulin in juvenile diabetic, maturity-onset diabetic and nondiabetic subjects.

Diabetes 18: 653-659 (1969)

- 93) PERLEY, M., KIPSNIS, D.:

Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide of normal weight and obese and nondiabetic subjects.

Diabetes 15: 867-874 (1966)

- 94) PERLEY, M., KIPSNIS, D.M.:

Plasma insulin response to oral and intravenous glucose: Studies in normal and diabetic subjects.

J. Clin. Invest. 46: 1954-1962 (1967)

- 95) PETRIDES, WEISS:

Diabetes mellitus: Theory and management.

Urban und Schwarzenberg Baltimore-Munich 1978

- 96) PORTE, JR., D., PUPO, A.:

Insulin responses to glucose: Evidence for a two pool system in man.

J. Clin. Invest. 48: 2308-2319 (1969)

- 97) PUPO, A., WAJCHENBERG, B.L., SCHNAIDER, J.:
Carbohydrate metabolism in hypercortisolism
Diabetes 15: 24-29 (1966)
- 98) RABINOWITZ, D.:
Some endocrine and metabolic aspects of obesity.
Annual Rev. Med. 21: 241-258 (1970)
- 99) RABINOWITZ, D., ZIERLER, K.L.:
Forearm metabolism in obesity and its responses to
intraarterial insulin.
J. Clin. Invest. 41: 2173-2181 (1962)
- 100) RALPH, A., SOMAN, V., SHERWIN, R.S., HENDLER, R.:
Insulin binding to monocytes and insulin action
in human obesity, starvation and refeeding.
J. Clin. Invest. 62: 204-213 (1982)
- 101) RASIO, E.A., SOILDNER, J.S., CAHILL, G.F.:
Insulin and insulin-like activity in serum and
extravascular fluid.
Diabetologia 1: 125-127 (1965)
- 102) RASIO, E.A., WICHELOW, M.J., BULLEMFELD, V.J.H.,
HICKS, B.H.:
Insulin fixation and glucose uptake by forearm
tissues in response to insusions of physiological
amounts of insulin in non-diabetic subjects.
Diabetologia 8: 244-249 (1972)
- 103) REAVEN, G.M.:
Insulin-independent diabetes mellitus. Metabolic
characteristics.
Metabolism 29: 449-464 (1980)

- 104) REAVEN, G.M., MILNER, R.:
Study on the relationship between glucose and insulin responses to an oral glucose load in man.
Diabetes 17: 560-569 (1969)
- 105) REAVEN, G.M., OLEFSKY, J.M.:
Relationship between heterogeneity of insulin response and insulin resistance in normal subjects and patients with chemical diabetes.
Diabetologia 13: 201-206 (1977)
- 106) REAVEN, G.M., SHEN, S.W., SILVERS, A., RARQUAR, J.W.:
Is there a delay in the plasma insulin response of patients with chemical diabetes mellitus?
Diabetes 20: 416-423 (1971)
- 107) RICKETTS, H.T., CHERRY, R.A., KIRSTEINS, L.:
Biochemical studies of "Prediabetes".
Diabetes 15: 880 (1966)
- 108) RUBENSTEIN, A.H., POTTENGER, L.A., MAKO, M.:
The metabolism of proinsulin and insulin by the liver.
J. Clin. Invest. 51: 912-921 (1972)
- 109) SAMOÜS, E., RYDER, J.A.:
Studies on tissue uptake in man using a differential immunoassay for endogenous and exogenous insulin.
J. Clin. Invest. 40: 2092-2102 (1968)
- 110) SCHMIDT, R.F., THEWS, G.:
Physiologie des Menschen.
Springerverlag Berlin, Heidelberg, N.York (1977)

- 111) SEGRE, G., RUCO, G.E., VERCELLOME, G.:
Modelling blood glucose and insulin kinetics
in normal, diabetic and obese subjects.
Diabetes 22: 94-103 (1973)
- 112) SEIFERT, G.:
Die pathologische Morphologie der Langerhans'schen
Inseln, besonders beim Diabetes mellitus des
Menschen.
Verh. dtsch. Ges. Path. 42: 50 (1958)
- 113) SEIFERT, G.:
Die pathologische Anatomie des Inselapparates beim
juvenilen Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 91: 778 (1966)
- 114) SHERWIN, R.S., KRAMER, K.J., TOBIN, J.D., INSEL,
P.A., LILJENQUIST, J.E., BERMAN, M., ANDRES, R.:
A model of the kinetics of insulin in man.
J. Clin. Invest. 53: 1481-1492 (1974)
- 115) SJÖSTRÖM, L., GAVELICK, G., KROTKIEWSKE, M.,
LUCKSE, A.:
Peripheral insulin in response to the sight and
smell of food.
Metabolism 19: 901-909 (1980)
- 116) SMITH
Metabolism 24: 1073-84 (1975)

- 117) SOELDNER, J.S., WILLIAMS, R.F., GARCIA, M.J.,
GLEASOM, R.E., MARBLE, A.:
Evidence for a normal response of immunoreactive
insulin to an intravenous glucose tolerance test
in prediabetic males.
Diabetes 15: 518 (1966)
- 118) SOLL, A.H., KAHN, C.R., NEVILLE, D.M.:
Insulin receptor deficiency in genetic and aquired
obesity.
J. Clin. Invest. 56: 769-780 (1975)
- 119) SONKSEN, P.H., MCCORMICK, J.R., EGDAHL, R.H.,
SOELDNER, J.S.:
Distribution and binding of insulin in the dog
hindlimb.
Am. J. Physiologie 221: 197 (1970)
- 120) STAGNER, J.I., SAMOLS, E., WEIR, G.C.:
Sustained oscillation of insulin, glucagon and
somatostatin from the isolated canine pancreas
during exposure to a constant glucose concentration.
J. Clin. Invest. 60: 939-942 (1980)
- 121) STEINER, H.:
Insulinitis beim perakuten Diabetes des Kindes.
Klin. Wschr. 46: 417 (1968)
- 122) STERN, M.P., FARQUAR, J.W., SILVERS, A., REAVEN, G.M.:
Insulin delivery rate into plasma in normal and
diabetic subjects.
J. Clin. Invest. 47: 1947-1957 (1968)

- 123) STIMMLER, L., MASHITER, K., BOUCHER, B.J., MEADOW, S.R.:
Glucose and immunoreactive insulin disappearance
from the circulation following intravenous insulin
administration, and the growth hormon response.
Clin. Sci. 37: 371-380 (1969)
- 124) SUGDEN, M.D., ASHCROFT, S.J.H.:
Phosphoenolpyruvate in rat pancreatic islets:
a possible intracellular trigger of insulin release?
Diabetologia 13: 481-486 (1977)
- 125) SUSSMAN, K.E., VAUGH, G.D., TIMMER, R.F.:
Factors controlling insulin secretion from
perfused isolated rat pancreas.
Diabetes 15: 521 (1966)
- 126) TALON, J., POMETTA, D., CAMERINI, R.A.:
Genetic determinism to diabetes and tolerance to
glucose.
Lancet II 1964: 1260-1362
- 127) TAN, M.H., FOSTER, R.O., KAHN, C.B., SOELDNER, J.S.:
A systems dynamics model of glucose homeostasis
for "ideal man".
Clin. Res. 20: 559 (1972)
- 128) TURNER, D.S.:
Enhancement of glucose-induced insulin release by
an intestinal polypeptide in rats.
Lancet I 1972: 1095-1097

- 129) VALLANCE-OWEN, J.:

Diabetes: Its physiological and biochemical basis.
MTP Press Lancaster 1975

- 130) VARANDANI, P.T.:

Insulin degradation VII. Sequential degradation
of insulin by rat liver homogenates at physiologic
concentrations of insulin and in the absence of
exogenous glutathione.
Biochem-Biophys. Acta 32 a, 249-257 (1973)

- 131) WIRTH, A., HOLM, G., BJORNTROP, P.:

Insulin removal by perfused rat liver: effect
of glucose feeding, food restriction and physical
training.
Diabetologia 19: 325 (1980)

- 132) YALOW, R.S., BERSON, S.A.:

Plasma insulin concentrations in nondiabetic and
early diabetic subjects: Determination by a new
sensitive immuno-assay technic.
Diabetes 9: 254-260 (1960)

Herrn PD Dr. med. H. Dörfler danke ich
für die Überlassung des Themas und
seine allzeit freundliche Unterstützung.

Lebenslauf

10.4.55	Geboren in München
1975	Abitur am Erasmus-Grasser- Gymnasium in München
1975-76	Zivildienst am Dr. v. Haunerschen Kinderspital in München
1976-82	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Uni- versität in München
29.10.82	Approbation als Arzt
seit 1983	Fachausbildung in der chirur- gischen Abteilung des Kreis- krankenhauses Rotthalmünster

